· UNIVERSITÉ PARIS-SUD ·
UNIVERSITÉ D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNÉE 1972 - 1973

SÉRIE : UN°7

THÈSE

présentée

A L'UNITÉ D'ENSEIGNEMENT et de RECHERCHE des SCIENCES PHARMACEUTIQUES et BIOLOGIQUES de l'UNIVERSITÉ PARIS-SUD

Pour l'obtention du titre de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
· (mention Pharmacie) ·

par

Monsieur Alain BLANCHARD
Pharmacien-Inspecteur de la Santé
Diplômé d'Etudes Supérieures de Toxicologie
et d'Hygiène Industrielle

TITRE DE LA THÈSE

LES EXPERTISES TOXICO-PHARMACOLOGIQUES DES MÉDICAMENTS DANS LES PAYS DE LA C.E.E.

Soutenue le Mercredi 14 Novembre 1973

JURY : Mme PLAT — Président
M. CLAUDE, M. WEPIERRE, M. VEZINET — Examinateurs

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548016_0014

T H E S E

Pour l'obtention du

DOCTORAT D'UNIVERSITE

(Mention Pharmacie)

- - -

L E S E X P E R T I S E S

T O X I C O - P H A R M A C O L O G I Q U E S

D E S M E D I C A M E N T S

D A N S L E S P A Y S

D E L A C. E. E.

Présentée par Monsieur Alain BLANCHARD

- 1 9 7 3 -

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A la mémoire de mon père, le Docteur André BLANCHARD,

De mon frère Gilbert,

Et de Madame Henriette MENRAS.

Figures si attachantes et si brutalement arrachées à notre affection.

A ma mère,

Toute mon affectueuse reconnaissance.

A Monsieur Elie MENRAS, mon beau-père,

A ma femme,

A André, Olivier et Anne-Marie,

Aux enfants de Gilbert

A tous les miens.

Toute ma tendresse et ma profonde affection.

A tous mes amis.

A notre Président de Jury :

Madame le Professeur PLAT

Professeur à la Faculté des Sciences
Pharmaceutiques de PARIS XI

Qui a bien voulu accepter le sujet de cette thèse et nous guider tout au long de la rédaction par ses précieux conseils, nous tenons à lui exprimer nos très sincères remerciements et à l'assurer de notre profonde reconnaissance et de notre respectueux dévouement.

A Monsieur le Professeur CLAUDE

Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de REIMS.

Qui nous fait l'honneur de participer au Jury de cette thèse, nous lui exprimons toute notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur WEPIERRE

Professeur à la Faculté des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques de PARIS XI

Qui a bien voulu accepter de juger ce travail, en témoignage de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur VEZINET

Directeur Scientifique au Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique.

Nous lui exprimons nos sincères remerciements pour avoir bien voulu nous honorer de sa présence.

A la Mémoire du Professeur R. CASTAGNOU

Nous ne pourrons jamais oublier l'extraordinaire richesse de son enseignement ni la très grande bonté dont il a fait preuve à notre égard durant nos études.

A nos Maîtres et Professeurs de la Facultés de Médecine et de Pharmacie de BORDEAUX.

Qu'il nous soit permis de remercier tous ceux et toutes celles qui nous ont aidé dans notre travail,

et tout d'abord .

Monsieur le Professeur COUSTOU, de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de BORDEAUX.

et Mademoiselle Jacqueline SIGVARD, du Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique.

Qui ont bien voulu nous donner de précieux renseignements sur les pays de la C. E. E.

Madame BASCHUNG-BERTRAND, qui a bien voulu accepter de relire les épreuves de ce travail à la lumière de son expérience.

Ainsi que tous les correspondants qui ont eu la très grande amabilité de nous envoyer les documents intéressant leurs pays :

- Docteur R. CAPASSO, Ispettore Generale Chimico, Ministero della Sanita (Italie).
- A. ENGELUND, B. Pharmacist, Head of Secretariate, Danish National Service (Danemark).
- Docteur P. FISCHER, Dircktor des O.I.C.M. (Suisse)
- Docteur F. HIPPENMEIER, Kantonsapotheker, Zurich (Suisse)
- B. HUYGHES, Inspecteur Général de la Pharmacie (Belgique)
- Docteur K. H. KIMBEL, Arzneimittelnkommission der deutsches Arzteschaft, (Allemagne)
- Henry B. PACKSCHER, Director Precedent and Advisory Communications Staff, Bureau Of Drugs, F. D. A. , (Etats-Unis)
- RICHARDSON, Department of Health and Social Security, Medicines Division, (Grande-Bretagne)
- Docteur R.J. SAMSON Directeur en Chef Adjoint de la Santé Publique pour les Médicaments (Hollande)
- A. SCOTT, Medical Director of National Advisory Board (Irlande)
- Docteur C.A. TEIJGELER, Inspecteur en Chef de la Santé Publique pour les médicaments (Hollande)

Et Mademoiselle Bernadette PERROT

Qui a su avec une grande efficacité
mener à bien la réalisation matérielle
de cette thèse.

La Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de PARIS-XI n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

0 0

0

" Chymia egregia medicinae ancilla,

non alia pejor domina"

J. LINDT

"Traité du Scorbut" - 1754 -

S O M M A I R E

Introduction :

Avant-Propos : Le Médicament et le Contrôle "à priori"

A. Le médicament et la Santé Publique
1. Le médicament et la spécialité
2. Innocuité ou toxicité du médicament

2.1. La souffrance cellulaire

21.1. Toute substance est toxique
21.2. L'action toxique

212.1. Types de fixation du toxique
212.2. Modes d'action du toxique
212.3. Les facteurs de variation de toxicité

2.2. Les accidents thérapeutiques

22.1. L'ampleur du phénomène
22.2. Le risque toxique du médicament

222.1. Les accidents systématiques
222.2. Les accidents individuels

3. Efficacité du médicament

3.1. La notion d'efficacité
3.2. L'action pharmacodynamique

32.1. L'action isolée

321.1. La cinétique de l'action
321.2. Les mécanismes d'action des médicaments

32.2. L'action conjointe et les facteurs de variation

3.3. Conclusion

B. Le principe d'un contrôle administratif
1. L'évolution du contrôle
2. Les tendances du contrôle
3. La nécessité du contrôle et ses principes applicables aux essais toxico-pharmacologiques

3.1. La nécessité du contrôle
3.2. Principes applicables aux essais et expertises

.../...

1e partie : Les réglementations nationales applicables aux expertises toxico-pharmacologiques

1.1. Les essais actuels

11.1. Les pays fondateurs de la C.E.E.

A. FRANCE

A.1. L'évolution du visa français

A1.1. Historique
A1.2. L'ancien visa

A12.1. Procédure générale
A12.2. La commission des essais et les expertises

a) Désignation des experts
b) Conduite des essais
c) Utilisation des rapports d'expertises

A12.3. Valeur et critique des expertises dans le cadre de l'ancien visa

A1.3. Le régime de l'autorisation préalable

A13.1. Le régime juridique de l'autorisation préalable
A13.2. La procédure générale

A.2. Les expertises toxico-pharmacologiques

A2.1. Le "Collège des Experts"

A21.1. Désignation des experts et leur choix
A21.2. Spécialisation des experts
A21.3. Rapports entre le fabricant et les experts
A21.4. Rôle des experts

A2.2. Les expertises toxico-pharmacologiques
A22.1. Expertises toxicologiques

a) Nature des expertises toxicologiques
b) Présentation du rapport

A22.2. Expertises pharmacologiques

a) Nature des expertises pharmacologiques
b) Présentation du rapport

A2.3. Les protocoles d'expertises

.../...

A.3. La sanction des expertises

A3.1. Les expertises et l'octroi de l'A.M.M.

A31.1. La charge du rapporteur
A31.2. La Commission

A3.2. La responsabilité des experts

A32.1. Responsabilité envers les fabricants
A32.2. Responsabilité envers les tiers
A32.3. Responsabilité envers l'Administration

B. ALLEMAGNE

B.1. Historique

B1.1. Introduction
B1.2. La situation en 1959
B1.3. Les lois fédérales de 1960 et 1962

B.2. Les autorisations et les essais

B2.2. L'enregistrement d'une spécialité
B2.2. La nature de l'enregistrement et la Directive du 2 JUIN 1971

B.3. Conclusion

C. ITALIE

C.1. Enregistrement d'une spécialité
C.2. Les circulaires du 30 MARS 1967, du 27 OCTOBRE 1972 et les essais toxico-pharmacologiques

C2.1. La Circulaire du 30 MARS 1967
C2.2. La Circulaire du 27 OCTOBRE 1972

C.3. Conclusion

D. LE BENELUX

D.1. BELGIQUE

D1.1. Enregistrement d'une spécialité

D11.1. Champ d'application de la procédure
D11.2. Le dossier d'enregistrement
D11.3. La Commission d'enregistrement
D11.4. L'enregistrement

D1.2. Les "experts belges" et les expertises

D12.1. La mission des experts belges
D12.2. Présentation du dossier

D1.3. Conclusion

.../...

D.2. LUXEMBOURG

D.3. PAYS-BAS

D3.1. Enregistrement de la spécialité

D31.1. L'accès du [illegible]
D31.2. Le Collège d'agrément des spécialités

a) Composition
b) Méthodes de travail

D3.2. La "Directive" et les expertises toxico-pharmacologiques

D32.1. Examen pharmacologique
D32.2. Examen de la toxicité aiguë
D32.3. Examen de la toxicité chronique et semi-chronique

D3.3. Conclusion

D.4. L'ACCORD BENELUX du 18 OCTOBRE 1972

D4.1. L'autorisation de mise sur le marché
D4.2. Le Service Commun d'Enregistrement des Médicaments

D42.1. Composition
D42.2. Fonctionnement

D .3. Conclusion

1.2. Les nouveaux membres de la C.E.E. et les projets européens

12.1. Les nouveaux membres de la C.E.E.

A. ANGLETERRE

A.1. Le régime des autorisations

A1.1. Définitions
A1.2. L'autorisation de production

A.2. Les données toxico-pharmacologiques

A2.1. Pharmacologie
A2.2. Pharmacocinétique
A2.3. Toxicologie animale

A.3. Conclusion

B. DANEMARK

B.1. Le régime des autorisations

B1.1. Les organismes de tutelle
B1.2. L'enregistrement

B.2. La demande d'enregistrement et les essais toxico-pharmacologiques.

.../...

C. IRLANDE-EIRE

C.1. Introduction
C.2. Le "National Advisory Board"

C2.1. La nature du "Board"
C2.2. Le Conseil et les Soumissions

C.3. La Soumission et les "exigences" en matière de toxico-pharmacologie

C.4. Conclusion

APPENDICE : A TITRE DE COMPARAISON, LA SUISSE ET LES ETATS-UNIS

A. SUISSE

A.1. L'O.I.C.M. et l'enregistrement

A1.1. L'O.I.C.M. : sa mission
A1.2. La procédure

A.2. Les expertises et le Collège d'experts

A2.1. Les expertises
A2.2. Les exigences en matière de toxicologie et de pharmaco-dynamie
A2.3. Le Collège d'experts

A.3. Conclusion

B. ETATS-UNIS

B.1. Introduction
B.2. L'"approbation" de la F.D.A.:

B2.1. Les médicaments
B2.2. Le schéma de la procédure

B.3. Les essais toxico-pharmacologiques

B3.1. "Le Sponsor"
B3.2. Les dossiers de demande

B32.1. La demande d'I.N.D.
B32.2. La demande d'approbation

B3.3. Types d'exigences en matière de toxicologie et de pharmacologie

B.4. Conclusion

.../...

12.3. Les projets européens

A. Les Sources du droit pharmaceutique européen

A.1. Les structures de la C.E.E.
A.2. Le fonctionnement du système
A.3. Le droit pharmaceutique européen

A3.1. Son édification
A3.2. Le bilan
A3.3. Les raisons de cet immobilisme

B. Les experts dans les autorisations de mise sur le marché

B.1. La 1ère Directive
B.2. Contrôles et experts (proposition de 2ème Directive)
B.3. Normes et Protocoles des essais.

2e partie : Analyse comparée des solutions

Introduction :

1. Valeur des essais ou des expertises
2. Lesproblèmes des expérimentations animales

2.1. Le patrimoine génétique
2.2. La flore microbienne
2.3. L'environnement
2.4. Les méthodologies

1) Les essais toxico-pharmacologiques

1.1. Toxicologie

11.1. Toxicité aiguë

111.1. Les solutions actuelles
111.2. Les problèmes des études de toxicité aiguë

11.2. Toxicité chronique

112.1. Les solutions actuelles
112.2. Les problèmes des études de toxicité chronique

11.3. Toxicité foetale

113.1. Les solutions actuelles
113.2. Les problèmes des études de tératogénèse

11.4. Examen de la fonction reproductrice

11.5. Cancérogénèse

.../...

11.6. Conclusion

116.1. Les améliorations techniques
116.2. La mission du toxicologue

1.2. Pharmacologie fondamentale

12.1. Pharmacodynamie
12.2. Pharmacocinétique
12.3. Conclusion

2° Les experts toxico-pharmacologues et leurs essais

2.1. L'Expert

21.1. La notion d'expert hors de la FRANCE

211.1. Les pays de la C.E.E. (FRANCE exceptée)
211.2. Les pays extra-communautaires
211.3. Les projets européens

21.2. La notion d'expert dans l'A.M.M. française

212.1. Expert pharmaceutique et expert judiciaire
212.2. Nomination de l'expert
212.3. Choix des experts et leur indépendance

21.3. Ce que pourrait être l'Expert

2.2. L'expertise ou l'essai toxico-pharmacologique

22.1. Les modalités générales de l'essai ou expertise toxico-pharmacologique
22.2. Le rôle des essais ou des expertises dans les autorisations de mise sur le marché

222.1. En FRANCE et en Europe
222.2. La place des essais ou des expertises dans les projets européens.

Conclusion
Annexe : liste des principaux textes législatifs et réglementaires consultés
Bibliographie.

LES EXPERTISES TOXICO-PHARMACOLOGIQUES DES MEDICAMENTS DANS LES PAYS DE LA C. E. E.

INTRODUCTION

Aux ETATS-UNIS, certaines estimations auraient indiqué que 20 % des hospitalisations étaient dues à des phénomènes en rapport avec la toxicité des médicaments. Ce chiffre nous paraît fort élevé en dépit d'une consommation importante notamment de neuroleptiques dans ce pays, et, bien que nous ne possédons aucune statistique officielle à ce sujet, nous croyons pouvoir affirmer que le nombre des hospitalisations en rapport avec l'usage des médicaments est certainement plus bas en FRANCE. C'est ainsi que dans notre pays, respectivement pour les années 1970 et 1971, 218 et 205 décès ont été enregistrés comme étant consécutifs à des empoisonnements accidentels par des médicaments, tandis que pour les mêmes années les suicides ont été de 806 et de 799 -les décès totaux atteignant 537.891 et 549.629- (Résultats provisoires, 64).

A noter également que le Centre ANTI-POISON de l'Hôpital FERNAND-WIDAL a reçu, entre le 1er JUILLET 1969 et le 1er JANVIER 1971, 175 demandes correspondant à des accidents thérapeutiques ou à des symptômes anormaux : mais il faut bien reconnaître que les Centres ANTI-POISON, par la nature de leur mission, sont surtout interrogés sur des accidents dont l'origine est mal connue ; les grands accidents classiques, tels que ceux dûs aux anti-coagulants, ne provoquent pas d'appel. La prise de conscience d'une pathologie consécutive à l'absorption de médicaments peut être illustrée par l'inflation des rubriques consacrées à ces accidents et qui figurent notamment dans le Bulletin Signalétique du C. N. R. S. "Sciences Pharmacologiques et toxicologiques".

Pourquoi de tels accidents et une si grande fréquence ? Les explications ne manquent pas et on peut incriminer tour à tour l'auto-médication, les copieuses prescriptions médicales rédigées sous la pression de la clientèle, et aussi, il faut bien le dire, une connaissance incomplète de certains médicaments sur le plan médical. Le médicament est trop souvent la drogue miracle ou le produit totalement inoffensif ; trop d'incompatibilités médicamenteuses sont encore méconnues ou ignorées, et l'on peut regretter que le pharmacien ne soit pas davantage consulté, notamment par le médecin ; dans certains pays étrangers, tel que le CANADA, certains pharmaciens dits "Pharmaciens cliniciens" reçoivent une formation spéciale en vue d'aider le médecin à un meilleur usage de l'arsenal thérapeutique.

.../...

Or les médicaments, c'est à dire essentiellement les spécialités responsables des accidents thérapeutiques, sont contrôlés, tant en FRANCE que dans la plupart des pays de la C. E. E., par des essais et des expertises préalablement à leur autorisation de mise sur le marché : en effet, une spécialité doit être "autorisée" par des autorités compétentes avant d'être lancée sur le marché. Aussi le problème des accidents thérapeutiques peut être abordé sous un angle différent : ce contrôle préalable est-il efficace ? dans quelles conditions est-il réalisé ? Peut-il aboutir à des conclusions valables et quelles sont les modalités de contrôle qui sont retenues chez nos partenaires de la C.E.E. ? En FRANCE, la décision ministérielle qui autorise un fabricant à mettre une spécialité sur le marché repose sur les conclusions des expertises effectuées sur la spécialité considérée ; dans les pays voisins existe toute une gamme de solutions répondant à deux problèmes :

- qui donne l'autorisation préalable ?
- sur quels critères est donnée cette autorisation ?

C'est à cette deuxième question que nous nous intéresserons, car elle pose le problème des expertises dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché tant sur le plan national que sur le plan européen. Ce problème a été longtemps la pomme de discorde dans l'édification de l'Europe Pharmaceutique, tant les positions allemandes et françaises étaient diamétralement opposées : l'ALLEMAGNE souhaiterait voir établie une reconnaissance mutuelle quasi-automatique des autorisations de mise sur le marché de pays à pays, et qu'une négociation globale règle l'ensemble des points litigieux (liberté d'établissement, qualité de "pharmaciens responsables", équivalence des diplômes, et, bien sûr, les expertises) ; la FRANCE, très attachée à son système d'essais préalables, est méfiante sinon hostile à l'égard d'une Commission supra-nationale et européenne des autorisations, et ne veut en aucun cas voir reconnaître automatiquement les autorisations nationales.

A la signature du Traité de ROME, il existait un régime de quasi-liberté sinon d'anarchie en matière de contrôle "à priori". La FRANCE, suivant le cours propre de son évolution, avait bâti un système complexe dont la clef de voute résidait dans les expertises. Les instances communautaires devaient suivre les thèses françaises et recommander l'intervention d'experts.

Pourquoi une telle originalité du système français ? Pourquoi de grandes diversités chez nos partenaires ? Que valent les expertises dans la procédure d'une autorisation de mise sur le marché ? Ces questions formeront le cadre de notre étude que nous limiterons aux seules expertises toxicologiques et pharmacologiques, en laissant de côté l'analyse, domaine qui n'offre pas beaucoup de difficultés sinon d'ordre purement technique, et les essais cliniques. Ces derniers mériteraient à eux seuls une étude particulière en raison des multiples aspects juridiques, médicaux, techniques et éthiques qui se trouvent impliqués ; il est vraisemblable qu'une Commission idoine sera chargée de se pencher sur ces questions et d'élaborer une doctrine en la matière.

.../...

Après avoir rappelé d'une part les principaux critères retenus pour le médicament (innocuité et efficacité) et d'autre part les principes applicables au contrôle "à priori", nous envisagerons successivement :

- les réglementations nationales relatives aux expertises toxico-pharmacologiques ;

- et l'analyse comparée et critique des différentes solutions mises en oeuvre, tant en ce qui concerne les expertises que les protocoles éventuels d'essais.

Ces essais toxico-pharmacologiques demeurent fondamentaux pour le clinicien, car eux seuls permettent de connaître avec exactitude l'activité du médicament, ses limites et surtout la toxicité éventuelle du produit. Bien sûr, les résultats obtenus chez l'animal ne sont pas "ipso facto" transposables à l'homme mais ils constituent des informations préliminaires et indispensables à la réalisation des essais thérapeutiques. Les essais gagnent à voir leur méthodologie harmonisée et c'est le but des protocoles, protocoles que la FRANCE vient d'établir en s'inspirant des recommandations européennes.

Les essais et leurs normes, c'est à dire les protocoles sont destinés à répondre à une préoccupation croissante : assurer la sécurité du médicament. Les solutions retenues dans les différents pays varient d'un laxisme anachronique à un dirigisme étouffant (F.D.A.). Il s'agit évidemment de trouver un compromis entre les impératifs contradictoires : émulation de la recherche thérapeutique qui ne doit pas être stérilisée par des exigences excessives, et protection de la Santé Publique.

o

o o

Avant-propos : Le médicament et le contrôle à priori

A. Le médicament et la Santé Publique

I. Le médicament et la spécialité

Le Littré entend par médicament : "Toute substance simple ou composée que l'on administre à l'intérieur du corps ou à l'extérieur en qualité de remède" ; le Robert propose pour sa part : "Substance à destination thérapeutique, spécialement préparée pour servir de remède" avec le commentaire suivant emprunté à LAFAYE (Dictionnaire synonyme) : "tout ce qui guérit le mal est remède ... ce que l'on considère dans le remède, c'est l'effet, la force, l'efficacité, et dans le médicament, c'est sa composition ou bien l'application qu'on en fait".

Tel est l'avis de M. JOULIA (101), pour qui toutes les définitions légales françaises mettent l'accent sur la destination du produit, qui est essentiellement de prévenir et de guérir les maladies humaines. Il n'est point dans notre intention de répertorier toutes les définitions formelles, scientifiques, juridiques qui ont pu se succéder dans le droit français comme dans celui de nos partenaires. Le sujet est vaste, voire inépuisable et il a offert la matière d'excellentes études.

Nous nous contenterons de prendre la définition européenne, donnée par la Directive du 26 JANVIER 1965 (J.O.C.E. n° 22 du 09.02.1965, p. 369-65), modifiée par la Directive du 28 JUILLET 1966 (J.O.C.E. n° 144 du 05.08.1966, p. 2658-66), définition sur laquelle doivent s'aligner toutes les définitions nationales en vigueur dans la C.E.E.. Sont définis à l'article I° du chapitre I° :

- la spécialité pharmaceutique : "Tout médicament préparé à l'avance, mis sur la marché, sous une dénomination spéciale et sous un conditionnement particulier" ;

- le médicament : "Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ; toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques chez l'homme ou l'animal est également considérée comme un médicament" ;

- la substance : "Toute substance qu'elle qu'en soit l'origine, celle-ci pouvant être :

. humaine : telle que le sang humain et les produits dérivés du sang humain ;

. animale : telle que les micro-organismes, animaux entiers, parties d'organes , sécrétions animales, toxines, substances obtenues par extraction, produits dérivés du sang, etc...

. Végétale : telle que les micro-organismes, plantes, parties de plantes, sécrétions végétales, substances obtenues par extraction, etc...

.../...

. Chimique : telle que les éléments, matières chimiques naturelles et les produits chimiques de transformation et de synthèse".

Remarquons au passage l'impossibilité d'une définition précise et concise du médicament ; on est réduit à une énumération d'exemples illustrant telle ou telle variété de médicament. Il ne faut pas s'en étonner : la thérapeutique est d'une prodigieuse richesse et ne cesse de s'enrichir.

Le medicament peut être défini par les relations avec son contexte, c'est à dire le malade qui le prend, le médecin qui le prescrit, le pharmacien qui le fabrique ou le délivre, etc... M. DARRE (79) affecte ainsi le medicament d'un certain nombre de "lois médicamentales" ; ces néologismes peuvent être l'objet de critiques mais ils offrent l'intérêt de remettre l'accent sur des caractères permanents du médicament. On peut citer notamment :

- Une loi "interne de toxicité" qui se révèle variable et complexe comme l'a montré le Professeur HALPERN, dans une conférence (Moniteur des Pharmacies, n° 698, 06.02.1965) : "L'administration journalière de phenylbutazone à des chiens à des doses élevées provoque, durant les cinq premiers jours, des symptômes graves d'ataxie, d'anorexie, de rétention saline, etc... Si l'on continue le traitement, on constate la disparition de tous les symptômes, en même temps que le taux plasmatique du médicament décroit en raison de son catabolisme accru par les enzymes adaptatives. Quel est pour la détermination de la toxicité le phénomène le plus important ? Les effets toxiques des premiers jours ou au contraire l'absence des troubles observés après des mois de traitements ?".

- Une loi "de variabilité et d'imprévisibilité" : variabilité suivant les conditions d'emploi, la posologie et la nature du terrain ; de plus, beaucoup de réactions demeurent imprévisibles en dépit des expérimentations (susceptibilité individuelle) ;

- Une loi "de complexité" : l'action pharmacodynamique devient, pour des molécules de plus en plus "sophistiquées", puissante, étendue et parfois déroutante.

Ces trois lois imposent une expérimentation scientifique même si celle-ci comporte des insuffisances. Car le médicament est un poison en puissance et un remède d'efficacité parfois très variable ou aléatoire.

Avant d'aller plus loin, il est bon de limiter notre propos aux seules spécialités pharmaceutiques, car celles ci forment la presque totalité des médicaments dispensés tant en FRANCE que dans les autres pays de la C. E. E., exception faite de la HOLLANDE. Au surplus, la procédure des expertises, que prévoient le visa français et les protocoles européens, est essentiellement applicable aux spécialités pharmaceutiques. C'est pourquoi il nous arrivera d'utiliser indifféremment les termes de médicament et de spécialité.

.../...

Deux notions intéressent au premier chef la Santé Publique :"l'innocuité" et "l'efficacité" du médicament.

A. 2. Innocuité ou toxicité du Médicament

Affirmer qu'un médicament est un poison constitue un truisme. Et il est possible de confectionner une anthologie de citations illustrant la toxicité du médicament depuis PARACELSE qui soutenait : "Tout est poison, rien n'est poison : seule la dose fait le poison". Plus près de nous le Professeur QUEVAUVILLIER écrivait : "Parler de l'innocuité (des médicaments) est une hérésie, il n'y a pas de médicaments sans danger, l'innocuité est incompatible avec la notion de médicament puisque cela suppose l'inactivité". Le public en a parfaitement conscience, comme le traduisent des réflexions spontanées : "Je ne veux pas m'y accoutumer" ou "Je ne tolère aucun médicament à bande rouge" (SARANO, 121). Le succès de médecines différentes, telles que l'acupuncture ou l'homéopathie, ou de doctrines alimentaires (aliments biologiques, Zen Macrobiotique, etc...) peut trouver une explication parmi d'autres dans la crainte et le refus de médicaments chimiques apparaissant plus maléfiques que bienfaisants!

2I. La souffrance cellulaire

2I.I Toute substance est toxique

Aucune substance n'est dénuée d'action toxique : les tortionnaires du Moyen-Age le savaient bien en employant la "Question de l'eau" ; cette eau ingérée de force par le patient pouvait entraîner des désordres graves ou des états de choc par plasmolyse et hémolyse tissulaire ; l'ingestion massive de chlorure de sodium provoque une intoxication qui se manifeste par une soif ardente et des vomissements. Par contre la digitaline, en quantité judicieusement choisie, n'est pas pour le malade atteint de certains troubles cardiaques un poison c'est à dire une substance capable de perturber plus ou moins gravement "la structure ou le fonctionnement de l'organisme"(CASTAGNOU, 66). Ce n'est donc pas tant sa nature qui rend une substance toxique mais plutôt les modalités de son administration, et la plus importante de ces modalités réside dans la quantité de substance ayant pénétré dans l'organisme soit en d'autres termes la DOSE. Ainsi, un toxique apparaît comme une substance qui normalement ne fait pas partie intégrante de notre alimentation (si ce n'est à doses infimes), mais qui entraîne des désordres graves quand elle pénètre dans l'organisme à doses unique ou répétées.

Cette dose va moduler l'action pharmacologique (dans son sens le plus général) de la substance considérée, et dans le cas particulier qui nous intéresse l'action du médicament. Classiquement pour des doses progressivement croissantes, on observe au départ :

- Une action nulle ou inversée : cas de l'insuline qui détermine une hyperglycémie transitoire et de courte durée, cas des médicaments homéopathiques ;

.../...

- Une action physiologique : elle est recherchée en thérapeutique, ainsi l'action régulatrice de la digitaline sur le rythme cardiaque ;

- Une action pré-toxique pour des doses plus fortes : l'organisme cherche à compenser l'action du produit devenant préjudiciable à l'intégrité de l'organisme ;

- Une action toxique ou mortelle pour des hyperdoses : c'est l'INTOXICATION.

Le médicament n'est en fait qu'un toxique utilisé dans sa zone d'action curative. Un coefficient de sécurité peut être défini comme le rapport entre la dose curative "C" et la dose toxique "T", soit $\frac{C}{T}$. Si pour certains médicaments, ce coefficient ou indice thérapeutique est élevé, il devient par contre réduit pour d'autres produits, tel que la colchicine ; ces produits sont alors difficilement maniables. Un des thèmes de la recherche pharmaceutique consiste précisemment à trouver des molécules qui, pour une activité égale ou supérieure, présentent un risque toxique aussi faible que possible.

2I.2 L'Action toxique

L'action pathogène d'un toxique est sous la dépendance d'un certain nombre de facteurs parmi lesquels la qualité de la fixation du toxique sur un récepteur donné, le mode d'action endo et péri-cellulaire, le tout modulé par les facteurs de variation de toxicité. Dans l'immense majorité des cas, il est possible de dégager un fait général, à savoir que toute intoxication aboutit "in fine" à un dérèglement profond et souvent irréversible du métabolisme cellulaire et par là, à une atteinte grave de l'équipement enzymatique qui assure le déroulement normal de ce métabolisme.

2I2.1 Type de fixation du toxique (d'après GAULTIER et alii)

La toxicologie, empruntant le langage de la biochimie, distingue trois systèmes de fixation du toxique (T), sur un récepteur (R) :

a) Système réversible

Dans ce type de système symbolisé par l'équation théorique

$$T + R \underset{k2}{\overset{k1}{\rightleftharpoons}} TR \quad \text{ou} \quad \frac{TR}{T+R} = \frac{k1}{k2}$$

Le toxique se fixe par des liaisons de type électrostatique ou physique sur des récepteurs (R) : pour un même effet physiologique le taux sanguin du toxique ou de ses combinaisons est souvent semblable d'une espèce animale à une autre et reflète la gravité de l'intoxication. L'intoxication dans ce système résulte d'une prise excessive du toxique ou d'une diminution du métabolisme hépatique ou encore d'une élimination insuffisante au niveau des reins.

.../...

b) Système peu réversible

Lorsque le toxique est fixé sur le récepteur par des liaisons covalentes de stabilité moyenne :

$$T + R \underset{k2 \text{ (lent)}}{\overset{k1 \text{ (rapide)}}{\rightleftharpoons}} TR$$

Le système est peu réversible : c'est le cas des intoxications par les organo-phosphorés ou les anti-coagulants du groupe du Dicoumarol. La récupération de la voie métabolique inhibée n'est possible que par le "Turn-Over" des protéines enzymatiques, les nouvelles remplaçant celles qui ont fixé le toxique. Ces toxiques possèdent un effet cumulatif à court terme ; leur action se prolonge plusieurs semaines après l'absorption initiale du toxique. Dans ce système, ce ne sera pas le taux sanguin qui exprimera la gravité de l'intoxication mais les conséquences de celle-ci (taux de prothrombine pour les anti-coagulants). La réversibilité du système peut être favorisé par des antidotes tels que l'aldoxime pour les organo-phosphorés.

c) Système non réversible

Le toxique peut être fixé par des liaisons covalentes très stables avec certaines protéines enzymatiques (alkylation), de sorte que

$$T + R \xrightarrow{k1} TR$$

Le toxique entraîne alors des lésions cellulaires bien plus qu'un trouble passager du fonctionnement. L'effet du toxique est cumulatif et additif même pour des temps d'exposition très espacés. Ce type d'action est notamment réalisé par les agents alkylants (immunodépresseurs, alkyl-sulfonates) ; parfois c'est un produit du métabolisme qui est alkylant. Enfin l'aptitude à se fixer sur les protéines fait jouer à ces composés un rôle d'haptène, pouvant ainsi provoquer des manifestations allergiques (eczéma de contact, cytopénies médicamenteuses).

2I2.2 Le mode d'action toxique

Le récepteur en cause est très souvent une ou plusieurs enzymes : ainsi l'acide cyanhydrique bloque la cytochrome-oxydase et la voie métabolique respiratoire au sein de la cellule s'en trouve stoppée. Certains médicaments ont une action toxique spécifique à fortes doses par l'inhibition ou l'excitation de leurs sites d'action pharmacologiques (cholinergiques, atropiniques, etc...).

L'inhibition transitoire ou définitive du récepteur ou de l'enzyme est donc responsable de nombreux effets toxiques qui peuvent avoir lieu au sein de la cellule, au niveau de la membrane, des organites cellulaires, etc...

Dans le cas d'une action endo-cellulaire, l'inhibition peut se traduire par un bloc métabolique soit par l'apport d'anti-métabolites (aminoptérine) soit par une erreur métabolique létale que réalisent les fluoro-acétates, lesquels bloquent le cycle de KREBS dans le système nerveux par l'intermédiaire de leur métabolites (fluoro-citrates).

.../...

La membrane cellulaire peut être atteinte modifiant ainsi le transfert des ions : la tétraodontoxine empêche l'entrée intra-cellulaire du sodium à travers les membranes d'où un bloc fonctionnel diffus au sein du système nerveux. Des médicaments sont des "stabilisateurs" de membranes en diminuant l'intensité des transferts lors d'une excitation (tranquillisants), à fortes doses l'effet inhibiteur deviendra toxique.

Les mitochondries, siège d'oxydations nécessaires à l'apparition de phosphates riches en énergie, peuvent subir une action toxique réversible (barbituriques) ou au contraire irréversibles (dinitro-phénols, cyanures). Le système ribosomal préside à l'édification d'enzymes qui assurent la métabolisation du toxique, mais cette métabolisation peut conduire à l'apparition de composés plus toxiques que le corps initial et par suite de graves lésions cellulaires "in situ" (CCl_4, parathion).

Il faut bien reconnaître que, si l'on peut regrouper des types d'actions toxiques, l'action toxique demeure complexe et peut se révéler comme autant de cas d'espèces pour des produits définis, d'autant plus que viennent interférer des facteurs de variation de toxicité.

2I2.3 Les facteurs de variation de toxicité

Les mécanismes de ces variations peuvent être soit d'ordre métabolique soit génétique. Les métabolisations ou biotransformations tendent à l'acquisition de groupes réactifs OH, NH_2, SH_2 par l'intermédiaire de réactions d'oxydation :

- . désamination de l'amphétamine, donnant un dérivé inactif, la phénylacétone ;
- . sulfoxydation du parathion qui conduit à un corps infiniment plus toxique, le paraoxon.

- de réactions de réduction : transformant l'acide paranitrobenzoique en acide paraaminobenzoique ;

- ou encore par hydrolyse : sous l'influence d'estérases hépatiques la péthidine donne l'acide prépéridinique.

Ensuite, entrent en jeu les divers modes de conjugaison : glycurono-conjugaison des phénothiazines ou des sulfamides, amino-conjugaison de la naphtaline aboutissant à l'acide naphtylmercapturique, sulfoconjugaison des phénols, détoxification des cyanures par formation de thiocyanates ou encore acétylation de l'isoniazide.

On considère que la première phase permet la greffe de ces groupes réactifs et que la seconde phase fait intervenir les mécanismes de conjugaison, mais certains toxiques ne connaissent que l'une ou l'autre de ces deux phases.

Les dérivés ainsi obtenus peuvent être atoxiques : en cela le processus de détoxification aura pleinement joué son rôle ; par contre, certains métabolites deviennent plus toxiques, ce qui constitue une "erreur" métabolique illustrée par le benzolisme (formation de phénols et de polyphénols). Ces bio-transformations, qui expliquent une partie des variations de toxicité

rencontrées, ont lieu principalement dans le foie qui réalise une barrière appréciable par sa fonction anti-toxique. Mais d'autres tissus tels que les reins, les poumons, la peau, le système réticulo-endothélial participent aux processus de détoxification.

D'autres facteurs sont encore à prendre en considération : l'induction sous l'influence du D. D. T. ou du phénobarbital permet une métabolisation accrue dans l'organisme ; l'âge intervient aussi et l'on sait que chez le nouveau-né, le métabolisme des substances étrangères à son organisme est inexistant ; le sexe aussi puisque l'aptitude à synthétiser des enzymes est plus grande chez l'homme que chez la femme ; enfin l'état physiologique de l'intoxiqué : les affections hépatiques graves ou les carences protéiques auront une influence défavorable sur l'évolution d'une intoxication.

Mais à côté de ces facteurs métaboliques, il en est d'autres tout aussi importants d'ordre génétique (anomalies enzymatiques des hématies ou accidents hémolytiques) et allergique : ils permettent de mieux comprendre des accidents autrefois baptisés idiosyncrasiques et que l'on rencontre avec les médicaments.

En définitive, l'action toxique s'exprime sur le plan clinique soit par une intoxication ou accident suraigu (suicide par le cyanure, brady-tachycardie due à la digitaline), par une intoxication chronique (ethylisme, barbituriques et le cortège des toxicomanies) ou une intoxication subaiguë (catarrhe nasal et laryngo-trachéal dans l'arsenicisme). Si l'on considère les troubles observés, on remarque que le résultat clinique est assez univoque et que les troubles les plus évidents se rapportent aux fonctions de relation avec le milieu extérieur (fonctions nerveuses et digestives) auxquels il faut ajouter les atteintes hépato-rénales.

2.2 Les accidents thérapeutiques

22.1 L'ampleur du phénomène

Les produits chimiques deviennent chaque jour plus nombreux, plus puissants, plus nocifs et ils envahissent chaque secteur de notre vie quotidienne. Les médicaments prescrits par le médecin ou achetés directement chez le pharmacien ne sont pas seulement des agents thérapeutiques mais aussi des éléments de confort physiologique et surtout psychologique. Cette invasion médicamenteuse ne peut être que la source d'accidents, et le nombre d'accidents thérapeutiques ayant pour cause initiale un médicament (c'est à dire un produit ayant fait l'objet d'autorisation et d'essais préalables) ne cesse de se développer.

En 1970, sur 1604 sujets hospitalisés au service d'urgence médicale des Hospices Civils de LYON, 56 relevaient d'accidents thérapeutiques entraînant pour 2 d'entre eux, une issue fatale (mortalité 3 %); la même année, au Centre ANTI-POISON de LYON (ROCHE, 118), on notait 178 accidents thérapeutiques. Il est intéressant de constater que, parmi ces accidents, les surdosages involontaires (13) et les erreurs d'administration (10) sont au total responsables chez les enfants d'un plus grand nombre d'accidents que les effets toxiques de médicaments convenablement pris (15) ; c'est l'inverse pour les adultes chez lesquels les effets toxiques (74) l'emportent sur les

.../...

erreurs par surdosage involontaire (34) et les erreurs d'administration (15). Reconnaissons cependant que la valeur de ces statistiques est très limitée car elles ne concernent qu'une faible proportion d'accidents thérapeutiques amenés par des canaux variés, un hôpital dans 82 cas, un médecin dans 39 cas et la famille dans 37 cas. Toujours à LYON, le pourcentage d'intoxications thérapeutiques parmi 2.367 observations de sujets de plus de 15 ans est de 1,8 % (d'après ARTIGES, 56).

Quels sont les produits incriminés ? Pour 175 demandes adressées au Centre ANTI-POISON de l'hôpital FERNAND-WIDAL, la répartition se présente comme suit : 60 produits à visée nerveuse (dont entre autres 10 barbituriques, 23 neuroleptiques, 4 stupéfiants, 2 anesthésiques), 8 médicaments à visée cardiaque, 10 médicaments à visée pulmonaire, 2 médicaments à visée digestive, 10 médicaments à visée rénale, 5 hormones, 20 antibiotiques, et 19 antipyrétiques et anti-inflammatoires (GERVAIS, EFTHYMIOU, 94). Le professeur ROCHE (ROCHE, 118) aboutit à des conclusions différentes après une étude portant sur 1.000 cas recensés dans les Hospices Civils de LYON : si le groupe des antibiotiques, antituberculeux, sulfamides correspond au nombre le plus élevé d'accidents, la letalité est faible (1,6 %) ; ce sont les anticoagulants qui entraînent comparativement la mortalité la plus élevée (environ 20 %). Il faut sans doute tenir compte de l'état général médiocre de ces malades, de leur âge, mais précisemment pour ces raisons les anti-coagulants devraient posséder un indice thérapeutique plus acceptable.

Encore ne sont pris en considération que les seuls accidents thérapeutiques, c'est à dire consécutifs à une thérapeutique à l'exclusion de toute autre modalité notamment l'ingestion accidentelle de médicaments chez l'enfant, les suicides et les tentatives de suicides ; ces derniers ne se distinguent cependant pas tellement par la toxicité particulière du médicament utilisé que par les circonstances de l'acte suicidaire.

Il faut bien reconnaître avec DUCHESNAY (Le Risque Thérapeutique, 1954, 85) que : "la connaissance de la toxicité d'un corps ne s'acquiert pas d'emblée ; un médicament peut ne révéler sa toxicité pour certains organes qu'après un temps variable d'utilisation pratique. Aussi on peut toujours se demander quel est le rôle et l'impact exact du produit contenu dans le médicament". Au surplus ajoute le Professeur ROCHE : "la définition de l'accident thérapeutique est pour beaucoup subjective et floue. En effet, si un accident d'allure allergique peut être facilement imputable à une thérapeutique, plus difficile est la limite entre l'effet secondaire bénin, l'effet parallèle étendu sans conséquences fâcheuses et l'effet secondaire prenant l'allure d'un accident par son importance".

Aussi, pour essayer d'apprécier la fréquence des accidents thérapeutiques, les Américains proposent, comme critère quantitatif, le classement suivant :

- Très rare : s'ils atteignent un sujet sur 1 million de malades traités ;

- Rare : s'ils atteignent un sujet sur 100.000 malades traités ;

- Assez fréquents : s'ils atteignent un sujet sur 5.000 malades traités,

et ils ne tiennent compte que des accidents sérieux du type : agranulocytose, hémorragies, hépatite, accidents oculaires.

22.2 Le risque toxique du médicament

222.1. Les accidents systématiques

En fait les accidents thérapeutiques ou intoxications médicamenteuses peuvent être classés en deux grandes catégories :

- la première correspondant aux accidents de type collectif ou systématique ;

- la seconde, du type individuel.

Dans le premier groupe rentrent les grandes intoxications connues sous les noms d'affaires Baumol, Stalinon, Xylomucine... Plus près de nous, le drame de la Thalidomide vit : "la confiance de l'homme en lui-même et dans ses pouvoirs vaciller devant l'horreur" (TESSIER, 127).

Le cas de la Xylomucine -qui provoquait des occlusions intestinales- est révélateur : l'expert, chargé d'étudier la toxicité éventuelle de ce produit, avait démontré qu'en présence d'un pH suffisamment bas, le produit se prenait en masse, et il était prévisible que des accidents pouvaient se produire dans l'appareil digestif des malades (VAILLE, 129). Quant au Stalinon, le Professeur LEBRETON s'exprimait ainsi au procès de LIEGE (Madeleine JACOB, 99) : "cette malheureuse affaire (du Stalinon) nous a appris qu'une spécialité pharmaceutique ne pouvait reposer que sur huit observations cliniques, l'une d'elles concernant d'ailleurs une malade qui, à l'insu du médecin, avait mis une partie du médicament dans un tiroir au lieu de le prendre. Or l'action antistaphyloccocique de l'étain et de ses oxydes encore si utilisés, a été basée en 1917 sur une expérience ne comprenant que trois lapins, et n'a jamais pu être solidement et définitivement établie par des recherches expérimentales ni par les observations cliniques, car le pourcentage de guérison est aussi élevé en l'absence de cette médication !".

Même si l'affaire du Talc Morhange est venue nous rappeler l'impérieuse nécessité d'un contrôle efficace, il serait injuste de tracer un tableau sinistre de la situation actuelle. Les exigences de l'Administration permettent d'éliminer les produits douteux, et les fabricants se rendent compte qu'il est de leur strict intérêt de veiller à un contrôle sérieux de leurs spécialités en raison de la puissance des moyens d'information actuels. C'est le rôle et le but des expertises, à condition qu'elles soient bien faites, de contibuer à l'élaboration de produits suffisamment éprouvés.

.../...

222.2 Les accidents individuels

Les intoxications individuelles, qui appartiennent au deuxième groupe présentent des caractères divers et mouvants sous la dépendance de facteurs, lesquels sont d'après ROCHE (118) :

- les accidents où la responsabilité de la thérapeutique semble directement engagée et isolemment : cas des anti-coagulants, des accidents allergiques (choc à la pénicilline) ;

- les accidents où la thérapeutique n'est pas seule en cause mais a certainement un rôle favorisant ou aggravant : cas encore des anti-coagulants ;

- les accidents dans lesquels le rôle de la thérapeutique ne peut être que discuté sur des critères plus ou moins fragiles parmi d'autres causes toutes aussi probables ;

- enfin les accidents dus à une faute professionnelle médicale ou pharmaceutique, accidents du reste peu fréquents.

Pour les accidents où la responsabilité de la thérapeutique est engagée, GERVAIS (90, cité par ARTIGES) propose une classification de leurs mécanismes en deux groupes principaux :

. allergique,
. et non allergique.

a) Réaction allergique

- Est dite allergique une réaction spécifique à une réexposition à un stimulant chimique défini avec manifestations pathologiques. Cette réaction peut appartenir à l'un des quatre types suivants :

- Réaction anaphylactique :

La substance chimique responsable constitue un antigène capable de se combiner avec un anticorps spécial (réagine-immunoglobuline E), lequel aura sensibilisé au préalable l'organe de choc ; cette combinaison de l'antigène et de l'anticorps provoque la libération de substances telles que histamine, sérotonine, slow reacting factor, bradykinine et secondairement l'apparition de manifestations pathologiques (urticaire, asthme, diarrhée et même hémorragies) que l'on rencontre dans le choc à la pénicilline. Chez certains sujets l'issue peut être fatale.

- Réactions de type cytolytique :

La substance chimique, fixée sur une cellule, joue le rôle d'haptène vis à vis d'un anticorps circulant, et le complément est utilisé dans la réaction de destruction cellulaire. Ce sont les cytopénies médicamenteuses que l'on a pu observer avec le Sedormid (purpura) ou la quinidine (hémolyse).

.../...

- Réactions dues aux complexes antigène-anticorps précipitants :

L'exemple en est donné par la maladie sérique due à l'action inflammatoire vasculaire et périvasculaire des complexes précités. La véritable maladie sérique qui est à distinguer du choc anaphylactique est d'apparition tardive (8 à 15 jours) et se caractérise par des érythèmes, oedèmes cutanéo-muqueux, adénopathies, fièvre avec leucopénies. La pénicilline est susceptible d'engendrer des accidents de ce type.

- Réactions de type retardé ou tissulaire :

Là, ce sont des cellules mononucléaires qui contiennent un facteur capable de répondre spécifiquement à un allergène présent en un lieu donné de l'organisme. On rencontre ce type de réaction dans l'eczema de contact se manifestant par des vésicules épidermiques après 24 à 48 heures de contact avec l'antigène, ou même par une nécrose totale (ex. : dermite du visage consécutive à une teinture de cheveux).

b) Réactions non allergiques

On distingue :

- les accidents dus à un accroissement de l'action pharmacologique provenant soit :

  . d'une surcharge par surdosage, ou lorsque le coefficient thérapeutique du médicament est faible (coma insulinique) ou encore lorsqu'une anomalie des processus de détoxication conduit à une accumulation du produit (surdité provoquée par la streptomycine chez un anurique ou un insuffisant hépatique) ;

  . d'une sensibilité anormale des récepteurs : paralysie due aux pachycurares chez un myasthénique, sensibilité des enfants vis à vis du sous-nitrate de bismuth ou de l'opium ;

- les accidents dus à une action pharmacologique différente de l'effet pharmacologique principal (effet collatéral), qu'il s'agisse :

  . d'effets idiosyncrasiques expliqués par des anomalies génétiques du patient : ainsi l'hémolyse chez des individus porteurs d'un déficit en G 6 Phosphate déshydrogénase après administration d'antipaludéens dérivés de la 8-aminoquinoléine ;

  . d'effets parallèles (manifestations secondaires ou effet collatéral) : hypokaliémie par les sulfamides diurétiques ;

  . d'effets secondaires par perturbation d'un équilibre : troubles consécutifs à la modification de la flore intestinale par les antibiotiques ;

.../...

- les effets de traitements prolongés :

  . effets d'accoutumance : barbituriques ;

  . effets d'assuétude : pharmaco-dépendance et sevrage vis à vis de la morphine, de l'héroïne et des drogues "stupéfiantes" ;

  . effets de rebond : hypercoagulabilité à l'arrêt des coumariniques.

Les intéractions médicamenteuses, que peuvent réaliser les trop nombreuses poly-médications, entraînent parfois des accidents graves, et elles sont alors redevables :

- d'une action directe entre 2 médicaments : neutralisation des métaux lourds par les chélateurs ;

- d'une action d'accélération ou d'inhibition de l'absorption digestive d'un médicament par un second :

  . inhibition de l'absorption digestive par chélation dans l'intestin : sels de Ca, Mg, Al, surfactifs ;

  . accélération de l'absorption des médicaments de caractère basique (amphétamine, chloroquine) par les alcalinisants ; en effet, seule la forme non ionisée est capable de traverser la membrane lipidique cellulaire de la muqueuse digestive et du tubule rénal.

- d'une action d'accélération ou de blocage de l'excrétion urinaire d'un médicament par un deuxième :

  Les alcalinisants urinaires augmentent l'ionisation, donc l'élimination des médicaments liposolubles de caractère acide (barbituriques, salicylés, sulfamides) ; par contre l'activité thérapeutique des antibiotiques ayant un pH optimum d'activité dans le territoire acide (pénicilline, tétracyclines, céphalosporines) ou alcalin (oligosaccharides, macrolides) est renforcée selon les cas par les acidifiants ou les alcalinisants ;

- d'une augmentation de la toxicité d'un médicament par un autre : l'association digitaliques-sels de Ca est à proscrire ;

- d'une action de compétition au niveau des récepteurs cellulaires : l'imipramine empêche la diffusion des hypertenseurs au niveau des terminaisons adrénergiques ;

- d'une action de compétition sur le transport (fixation sur les protéines plasmatiques) :

  Le médicament dont l'affinité de fixation pour les protéines est la plus forte déplace généralement l'autre médicament, libérant ainsi la fraction de la partie active non liée aux protéines du premier médicament, ce qui entraîne la potentialisation de son action :

.../...

ainsi la phénylbutazone ou l'aspirine associée aux anti-coagulants oraux favorise les risques d'hémorragies ;

- d'une action de stimulation ou d'inhibition du métabolisme d'un médicament par un autre :

l'un des médicaments joue le rôle d'inducteur enzymatique accélérant ainsi la dégradation métabolique du second médicament d'où une baisse de l'activité thérapeutique. Les anti-convulsivants (diphenyl-hydantoïne) inactivent la vitamine D avec comme conséquence plus ou moins lointaine des ostéomalacies ; par contre les I. M. A. O. en bloquant la dégradation métabolique de la péthidine et des amines pressives sympathomimétiques voient leur action potentialisée et traduite par des crises hypertensives.

En conclusion, par la collecte des renseignements et leur exploitation, il sera possible d'imputer telle manifestation pathologique à tel médicament : ainsi l'anurie en général brève et consécutive à l'absorption de la glafénine ou la raideur isolée de la nuque due à la Métoclopramide (GERVAIS, 94). Les Centres ANTI-POISONS joue un rôle précieux dans l'élucidation d'une étiologie toujours délicate ; de plus la mise en route d'une banque de données avec assistance informatique à l'hôpital FERNAND-WIDAL y contribuera puissamment. Cependant à ce stade, il est souvent trop tard, et il demeure fondamental de pouvoir détecter et même prévoir les effets toxiques d'une molécule nouvelle que seuls les essais toxicologiques permettent d'apprécier.

Bien sûr, la variabilité de l'équipement enzymatique d'un animal à l'autre ou d'un animal à l'homme empêche la transposition intégrale des résultats obtenus au laboratoire : TRUHAUT (Précis de Toxicologie, cité par CASTAGNOU, 65) signale que : "... le Porc est incapable de faire subir la conjugaison mercapturique aux hydro-carbures aromatiques et à leurs dérivés halogénés, le Chien ne peut acétyler les amines aromatiques, la Poule effectue le couplage des acides aromatiques non avec le glycocolle mais avec l'ornithine, le Lapin est dépourvu de la faculté de méthyler la pyridine mais possède à un haut degré le pouvoir de saponifier l'atropine et l'hyosciamine...".

Enfin le risque toxique acceptable doit tenir compte de l'activité du produit : il est évident que l'on acceptera un risque toxique plus élevé pour un carcinostatique que pour un banal antipyrétique. C'est pourquoi la notion de "balance" adoptée par les instances communautaires nous paraît intéressante, ce qui suppose au préalable une définition précise de l'activité pharmacologique de la substance étudiée.

A. 3. Efficacité du Médicament

Si la définition de l'accident thérapeutique paraît floue et entachée de subjectivité, que va-t-il en être pour celle de l'efficacité du médicament ?

.../...

Le "ROBERT" entend par efficace "qui produit l'effet qu'on en attend" et par "effet" soit "ce qui est produit par une cause", soit "acte effectif , réalisation d'un projet", soit enfin "impression produite sur quelqu'un, sensation". Ainsi pour ces deux définitions, on est obligé de recourir à des critères de finalité et de subjectivité : mais même ces critères se révéleront insuffisants à circonscrire l'efficacité du médicament.

Pour des relations de cause à effet différentes, les médicaments homéopathiques et allopathiques aboutissent à des résultats semblables soit bénéfiques, soit nuls ou défavorables. Mieux encore "le placebo", par définition inactif au point de vue pharmacodynamique, peut induire des effets heureux ou même nocifs, ce qui est un comble pour une substance théoriquement inactive. En effet WOLF (102) a observé des douleurs épigastriques, des nausées, de la fatique, des diarrhées et même une dermite médicamenteuse ; LESLIE (102) a noté un cas d'accoutumance qu'il assimile à une toxicomanie. Cependant de tels accidents demeurent exceptionnels, et pour les éviter, il est recommandé d'administrer non pas des placebos intégralement "inactifs", mais au contraire des placebos dits "actifs" , ces derniers reproduisant les effets secondaires de la drogue étudiée. Ces phénomènes sont observés essentiellement dans les maladies psycho-somatiques et montrent que le médicament n'a aucune neutralité psychologique, à tel point que des auteurs parlent d'une sémiologie médicamentale (102).

Pour un même résultat, par exemple une narcose, l'efficacité d'une drogue varie suivant le temps, les modalités de son administration et surtout la réceptivité du patient. Un barbiturique agit plus rapidement par voie intra-veineuse que par voie orale ; un barbiturique anesthésique perfusé dans des conditions identiques à des parturientes voit sa dose efficace varier du simple ou quadruple (de 5 à 19 mg/kg , 130). D'une manière générale une action pharmacodynamique varie selon sa cinétique, la concentration du produit actif, les récepteurs et les mécanismes d'action ; elle peut être modifiée par un autre médicament ou par les susceptibilités individuelles.

L'efficacité du médicament peut être constante ou fortuite ; cette dernière hypothèse ne doit pas être négligée, car c'est ainsi que l'on est passé des sulfamides anti-bactériens aux hypoglycémiants ou des anti-histaminiques aux neuroleptiques. Et lorsqu'il existe une constance dans l'efficacité, le Professeur GASTAUD a montré aux Entretiens de RUEIL (86), combien il est difficile de l'apprécier : pour cet auteur, il existe environ 5 grandes variétés de crises épileptiques, elles-mêmes divisées en 30 ou 35 sous-variétés, qui ne dépendent pas des mêmes mécanismes et ne répondant pas aux mêmes médicaments. Pour étudier 10 malades d'une même variété répondant à un médicament donné, il faudrait disposer de 600 ou 1.000 patients ; or souvent, (et ce que l'on retrouve dans certaines expertises) des sujets n'ont de crises qu'une fois tous les deux ans ! Comment apprécier dans ces conditions l'efficacité des anti-épileptiques ? On est réduit à estimer excellent l'effet d'un tel médicament lorsqu'il fait disparaître toutes les crises, satisfaisant lorsqu'il supprime plus de 50 % de crises, "insuffisant" pour 30 à 50 % de crises supprimées et "mauvais" pour moins de 30 % de crises.

.../...

Et comment juger de l'efficacité d'un médicament, lorsque celui-ci se trouve associé à plusieurs autres dans les prescriptions courantes, c'est à dire lorsque le principe actif étudié est mélangé à trente ou quarante substances plus ou moins actives ?

En fait, deux notions peuvent être dégagées :

- la notion d'activité pharmacologique susceptible d'être appréciée et quantifiée chez l'animal ;

- la notion d'activité clinique, qui implique un jugement sur la valeur clinique du produit, jugement à établir avec la plus grande rigueur scientifique ; les expertises cliniques réalisées en FRANCE sont parfois insuffisantes à cet égard. Cette efficacité clinique devrait être au moins appréciée :

  . par rapport à des substances de références (placebos et substances de référence),

  . et par rapport à des malades formant un échantillon soigneusement défini par des méthodes statistiques adéquates (SCHWARTZ et alii, 125 et 126).

L'activité pharmacologique d'un médicament est étudiée sur l'animal avec le concours de nombreuses disciplines telles que la pharmacodynamie, la pharmacocinétique, la biopharmacie et à l'extrême, la toxicologie ; à ce sujet, on peut regretter que l'enseignement traditionnel de la toxicologie ne fasse pas une place plus grande aux problèmes de méthodologie expérimentale. C'est l'étude au laboratoire qui précise l'absorption, la métabolisation, l'élimination de la drogue, ainsi que les variations de l'activité des médicaments. Quelques notions sur l'activité du médicament (action conjointe ou isolée, mécanisme d'action) nous paraissent devoir être rappelées.

A.3.2. L'action pharmacodynamique

A32.1. L'action isolée

Elle s'exerce sur l'animal entier, sur un organe précis, à l'échelon cellulaire, selon une cinétique qui lui est propre, en fonction du récepteur éventuel, et selon des mécanismes qui peuvent être différents d'une drogue à l'autre.

A.321.1. La cinétique de l'action

L'action pharmacodynamique d'un médicament peut être immédiate (action hypertensive de l'adrénaline) ou plus étalée (anesthésie par chloralose) ; elle peut s'amplifier parallèlement à la dose. Parfois certains médicaments possèdent des actions diphasiques : le camphre excite le système nerveux central à faible dose et le paralyse à fortes doses.

La relation entre la concentration du médicament et son action est traduite dans certains cas par une proportionnalité entre la dose et l'effet (le chloral sur les reflexes du

.../...

lapin décérebré), le plus souvent par une courbe d'allure hyperbolique (l'histamine sur l'iléon de cobaye) ou encore d'allure sigmoïde (la mydriase due à l'atropine chez la souris).

Ce sont quelques exemples d'études poursuivies par la pharmacocinétique, terme employé pour la première fois par DOST (cité par NEDER, 61).

La pharmacocinétique jusque dans ses développements pratiques, c'est à dire la biopharmacie se propose d'étudier les transformations subies par le médicament dans l'organisme, soit en d'autres termes le cheminement de la drogue considérée dans l'organisme, le temps de contact entre le médicament et les récepteurs qui lui sont spécifiques. Pratiquement, elle aboutit à l'estimation expérimentale des quantités de principes actifs et/ou des métabolites dans des secteurs privilégiés de l'organisme comme le sang, les tissus et les différents excreta. A partir des mesures expérimentales peuvent être conçus des "modèles mathématiques" intégrant divers paramètres (clearance, volume de distribution, temps de demi-vie, constantes de vitesse d'échange globale et individuelle, etc...). Mais un certain nombre de facteurs dont les principaux demeurent l'auto-inhibition et l'induction enzymatique, la saturation des systèmes vecteurs ou récepteurs, la perméabilité des membranes, etc..., sont capables de mettre en échec ces modèles. Les études pharmacocinétiques actuellement fort nombreuses connaissent une réelle vogue, comme le témoignent les rubriques des protocoles d'essais et d'expertises tant français qu'européens et qui leur sont consacrées. Mais il faut bien reconnaître que les recherches appliquées l'emportent de loin, et que la pharmacocinétique est essentiellement profitable à la biopharmacie, c'est à dire à l'établissement d'une formulation adéquate du médicament permettant d'obtenir l'effet pharmacologique recherché. Les études fondamentales qui tendent à élucider les mécanismes d'action des médicaments ne sont pas toujours suffisamment développées ; il est vrai que l'on touche ici à la politique de la recherche thérapeutique et à ses choix.

A.32I.2. Les mécanismes d'action des médicaments

a) Le récepteur

Si la notion de récepteur est assez ancienne, puisqu'elle a été proposée pour la première fois par EHRLICH en 1910, elle connaît de nouveaux développements dans les théories d'ARIENS (1954) et de STEPHENSON (1956). Selon ces deux auteurs, un médicament, pour être actif, doit remplir deux conditions et par là posséder :

- Une affinité, qui pour une substance donnée à des concentrations données exprime la quantité de complexe -drogue- récepteur formé :

$$(A) + (R) \underset{k2}{\overset{k1}{\rightleftharpoons}} (AR)$$

.../...

- Une activité intrinsèque, constante exprimant pour une substance donnée l'effet produit par unité de complexe drogue-récepteur (AR).

Pour PATON, dans sa "Rate Theory" (1961), c'est l'acte de combinaison drogue-récepteur qui joue le rôle essentiel. BELLEAU, après des expériences utilisant la Nor- drenaline (1967) pense que l'action médicamenteuse résulte des modifications conformationnelles des récepteurs. Actuellement un certain nombre de chercheurs essayent de préciser la nature et la structure de ces récepteurs qui ne sont pas obligatoirement les seuls en cause.

b) Action pharmacologiques sans récepteurs

Certaines actions pharmacologiques ne requièrent pas l'intervention de récepteurs ; elles font appel à des propriétés physiques ou chimiques très générales : on peut citer les diurétiques osmotiques (urée, mannitol), les purgatifs salins (Mg SO4), les acidifiants urinaires (chlorure d'ammonium).

Les anti-métabolites, qui n'exigent pas de récepteurs spécifiques, montrent l'importance des systèmes biologiques dans l'action pharmacologique : en effet, ils entravent l'action des enzymes qui interviennent dans l'une ou l'autre des étapes de synthèse des métabolites (action bactériostatique des sulfamides ou anti-coagulante du Dicoumarol). D'autres substances bloquent les enzymes régulatrices des transmetteurs chimiques tel que l'acétyl-choline qui voit son action exacerbée par les organophosphorés. Parfois, il ne s'agit plus d'une inhibition enzymatique, mais d'une libération de médiateur à partir d'une forme combinée inactive physiologiquement (alcaloïdes du Rauwolfia).

Pour d'autres médicaments, l'action pharmacologique est imputable à des modifications d'échanges ioniques (Na^+, K^+, Ca^{++}, ..) : c'est ainsi que la tétraodontoxine extrêmement toxique (D.L. 50 % : 10 mcg/kg chez la souris) agit par blocage du transfert des ions Na^+ et que l'on explique l'action des glucosides cardiotoniques (ouabaïne).

Tous ces exemples donnent une idée de l'extraordinaire complexité de l'action pharmacologique et de sa diversité : de multiples théories tentent d'expliciter les phénomènes observés et leurs mécanismes mais le débat entre elles demeure ouvert. Et il arrive qu'aucune réponse satisfaisante ne soit donnée immédiatement, ni par les théories, ni par les essais, lesquels se contentent trop souvent de la simple vérification des propriétés utilisées.

A.32.2. <u>L'action conjointe et les facteurs de variation</u>

Les médicaments sont habituellement prescrits en association, et cette association peut modifier l'action pharmacologique originelle d'un ou des médicaments entrant dans l'association. C'est ainsi que l'action d'un premier médicament A est accrue par l'administration simultanée d'un autre médicament B :

.../...

On parle alors de synergie additive ou renforcatrice selon les cas (synergie cocaïne-adrénaline, hypnotiques-neuroleptiques). Le phénomène est expliqué soit par l'inhibition de la dégradation métabolique de la substance A par la substance B, soit par l'inhibition de la fixation de la substance A sur "des lieux de perte" ou "récepteurs secondaires" (VELSTRA, 1956, 130) par la substance B. C'est cette notion [illegible] qui justifie l'emploi de préparations galéniques complexes : préparations totales d'opium ou de poudre de digitale.

Cependant les synergies ne sont pas toutes favorables : certaines d'entre elles entraînent des intoxications graves et doivent être proscrites : digitaliques-sels de Ca, inhibiteurs de la M.A.O. et catécholamines.

A l'inverse, il y a antagonisme quand un médicament se montre capable de neutraliser partiellement ou totalement les effets d'un autre : l'exemple classique d'antagonisme pilocarpine-atropine, médicaments β -bloquants spécifiques des actions adrenergiques. On distingue des antagonismes par compétition, par neutralisation et des antagonismes non compétitifs. Parfois l'effet d'une substance est non seulement neutralisé mais inversé : adrénalino-inversion par l'ergotamine. Ces antagonismes doivent être soigneusement recherchés au cours des essais pharmacodynamiques, afin que soient précisées les contre-indications éventuelles des associations médicamenteuses envisagées.

La tolérance d'une part et l'intol[illegible] sont encore des facteurs qui modifient la réponse de l'organisme à une drogue. Nous ne nous attarderons pas sur les phénomènes d'intolérance qui sont l'expression d'une toxicité particulière d'une substance pour un individu donné, phénomènes qui ont été évoqués plus haut. Les problèmes de tolérance acquise ou congénitale ne vont pas simplifier les essais : le rat et le crapaud résistent aux hétérosides digitaliques, le curare n'est pas toxique chez les mammifères par voie buccale, alors qu'il l'est puissamment pour les oiseaux. De plus, on constate d'un individu à l'autre des variations de l'activité. La tolérance acquise se traduit par une pharmaco-dépendance qui selon les cas se manifeste par les toxicomanies et les accoutumances ; ces effets doivent être dépistés pour des groupes de médicaments tels que les tranquillisants ou les analgésiques, et même pour des médicaments apparemment inoffensifs : on a pu observer que le Diarsed, dont la structure est proche de la péthidine, habituellement utilisé comme inhibiteur de la motricité gastro-intestinale, provoquait à doses élevées (50 mg) des effets euphorisants du type morphinique et même des manisfestations de pharmacodépendance !

L'efficacité de plus en plus grande des médicaments est pour une part importante à l'origine de l'accroissement inexorable de la consommation médicale et pharmaceutique. Celle-ci a fait l'objet de plusieurs études dont celles de MAGDELEINE et PORTOS (103) : "c'est bien l'accroissement de l'efficacité des produits qui dans une large part semble expliquer la progression de leur consommation. On peut dire qu'en 1920, alors qu'elle comptait si peu de produits réellement actifs, la consommation

.../...

pharmaceutique pouvait être considérée comme beaucoup plus inutile qu'aujourd'hui", et les auteurs précisent la structure de la consommation pharmaceutique : les jeunes enfants comme d'ailleurs les vieillards consomment le plus grand nombre de produits (antibiotiques, produits d'action locale, fortifiants et vitamines) ; à 40 ans, la consommation est très différente de ce qu'elle est dans les périodes précitées, notamment en qualité (médicaments cardiaques, antalgiques, anti-coagulants, vasculotropes, hormones, diurétiques, médicaments à visée gynéco-urologique).

Il est capital que la toxicité et l'activité des médicaments soient connues avec le maximum de précision : ce sont le rôle et le but des essais toxico-pharmacologiques (et ultérieurement des essais cliniques). Ces essais s'inscrivent dans un programme pluri-disciplinaire, trait caractéristique de la recherche et du contrôle pharmaceutique. Cette "mise au point" du médicament a pour point de départ soit un produit d'origine naturelle soit un produit chimique de synthèse. Dans le premier cas, la drogue ou le produit naturel a été utilisé empiriquement : elle a donné lieu à des préparations galéniques qui font l'objet d'essais physico-chimiques et d'identité, puis pharmacodynamiques. Parfois, et c'est la tendance actuelle, une étude chimique poussée permet à partir d'une drogue naturelle l'isolement de principes actifs chimiquement définis : une fois leur formule et leur structure établies, ces substances vont être éprouvées sur l'animal. Egalement le point de départ peut être un produit de synthèse obtenu à la suite de recherches systématiques orientées par des analogies de structure ou de propriétés biologiques. Dans les trois cas, les essais analytiques définissent l'identité du produit selon des critères précis et permettent de passer à l'étude pharmacodynamique qui donne une idée substantielle de l'activité et de la toxicité du produit en cause.

Ces études pharmacologiques imposent l'utilisation du réactif animal caractérisé avant tout par sa variabilité : l'interprétation statistique des résultats obtenus est obligatoire pour la validité des conclusions. Ces essais permettent en quelque sorte de découvrir les propriétés du nouveau produit : c'est l'aspect "inventif" de ces essais. Il est un second aspect "justificatif" qui tend à prouver l'innocuité ou la toxicité relative et l'activité ou l'efficacité du médicament aux autorités compétentes, car actuellement dans la quasi-totalité des pays membres de la C.E.E., un médicament ne peut plus être vendu sans autorisation administrative préalable. C'est le principe du contrôle "à priori" du médicament, ainsi que celui du rôle des expertises ou des essais dans ce contrôle : qui doit notamment assumer la responsabilité de tels essais ? le fabricant ou ses mandataires, les experts, la puissance publique ?

B. Le principe d'un contrôle administratif

Le médicament, substance toxique utilisée chez des malades, dont l'organisme et les réactions de défense se trouvent de ce fait affaiblies, ne peut être délivré ou fabriqué n'importe comment, n'importe où et par n'importe qui. Sa fabrication, comme sa délivrance sont soumises à des obligations qui prennent la forme, notamment d'une autorisation administrative préalable

.../...

à la mise sur le marché et d'une inspection systématique des établissements habilités à fabriquer ou à dispenser le médicament ; selon sa composition, le médicament peut encore être soumis à des règles particulières à la détention et à la dispensation des substances vénéneuses.

Ainsi esquissé le domaine du contrôle se révèle étendu : il présente parfois des caractères ambigus et implique l'intervention de nombreux responsables. Seul nous retiendra ici le contrôle préalable à la mise sur le marché des spécialités.

B.I. L'évolution du contrôle

Ce contrôle ne s'est pas créé "ex nihilo" : il a varié dans le temps et les pays. En FRANCE, le point de départ fut la prohibition du remède secret par la loi de Germinal An XI, laquelle a ignoré ou n'a pas prévu l'essor de la spécialité pharmaceutique. Sont venus ensuite l'enregistrement (pratiquement formel) au Laboratoire National de Contrôle des Médicaments, la "Charte" de 1941 qui institua pour la première fois le visa administratif, procédure de très loin la plus sévère et la plus restrictive en Europe à cette époque. Profondemment remanié en raison des lenteurs et des imperfections de cette procédure, le nouveau visa, issu de l'Ordonnance du 4 FEVRIER 1959, donnait une place prépondérante aux expertises qui devennaient obligatoires et que des textes ont précisées en 1972.

L'Europe pharmaceutique de 1958 possédait des solutions fort disparates en matière d'autorisation de mise sur le marché, et un rapide examen de la situation permet de mettre en évidence l'originalité du système français à cette époque.

ALLEMAGNE

Le régime national-socialiste avait édicté le 11 FEVRIER 1943 un décret dit décret de stoppage (Stop-Verordnung) qui interdisait la fabrication de nouvelles spécialités et accordait des dispenses sous certaines conditions. Après la guerre, une loi sur les droits et les libertés des individus (Grundgesetz) permettait de considérer comme abrogées les mesures nazies, dont notamment le décret de 1943. Cependant les Laender interprétaient différemment la loi dite "Grundgesetz" : il en résultait une situation anarchique, car certains états respectaient une législation comportant une autorisation préalable et des contrôles, tandis que d'autres -et les plus nombreux- s'en tenaient au décret de 1943. Donc dans certains états, une autorisation préalable était nécessaire tandis que dans les autres, la fabrication et la commercialisation étaient redevenues entièrement libres.

Pour remédier à cette situation anarchique, le Bundestag avait été saisi en JUIN 1958 d'un projet de loi dont les dispositions devaient s'appliquer à l'ensemble du territoire fédéral, mais à la signature du Traité de ROME, il n'existait aucune réglementation homogène.

.../...

BELGIQUE

Une autorisation était obligatoire pour la fabrication et la préparation des médicaments ainsi que pour l'importation en vue de la vente en gros. Etaient concernés la nature des opérations réalisées, les locaux et les appareillages dont disposait le fabricant, et les analyses qui y étaient effectuées. Cette autorisation obtenue, le fabricant pouvait exploiter sans autre formalité toute nouvelle spécialité entrant dans le cadre des préparations prévues par cette autorisation. Aucune expertise n'était donc prévue.

ITALIE

La commercialisation d'une spécialité pharmaceutique était subordonnée à un enregistrement auprès du Ministère de la Santé Publique. La demande devait comporter notamment les résultats des recherches pharmacologiques et des essais cliniques effectués en vue de démontrer l'efficacité du médicament. Cette fois, il y avait des "expertises", mais qui étaient axées sur la pharmacologie et la clinique.

LUXEMBOURG

La loi sur la Pharmacie parue au "Memorial" du 6 JUIN 1958 subordonnait l'exploitation de toute spécialité pharmaceutique à une autorisation du Ministre de la Santé Publique. Mais il n'existait pratiquement aucune industrie pharmaceutique dans le Grand-Duché, et la quasi-totalité des produits étaient importés. L'examen de la demande se faisait sur les pièces du dossier présenté par le requérant et les expertises n'étaient pas nécessaires.

PAYS-BAS

L'exercice de la Pharmacie ne faisait l'objet d'aucune réglementation officielle dans ce pays, et un organisme privé, créé et suivi par les professionnels, remédiait à la carence du législateur. Cependant une loi-cadre a été votée : elle instituait une nouvelle réglementation exigeant l'enregistrement de la spécialité. Mais de toute façon, il n'y avait pas encore d'expertises.

Ainsi autour des années 1958-1959 s'est cristallisée en Europe la prise de conscience d'une nécessité, celle d'un contrôle efficace de la spécialité ; par ailleurs la position française avec son système complexe d'experts et d'expertises apparaissait singulièrement originale à cette époque. Depuis 1958, chacun des pays de la C.E.E. a évolué pour son propre compte, et nous essayerons d'indiquer les points principaux de cette évolution dans la partie consacrée aux réglementations nationales applicables aux expertises toxico-pharmacologiques. Mais il importe de souligner dès à présent que les PAYS-BAS, l'ALLEMAGNE et les nouveaux membres de la C.E.E. (ANGLETERRE, DANEMARK, IRLANDE) ont longtemps vécu dans un régime de liberté quasi-totale, voire d'anarchie.

.../...

Les instances communautaires ont suivi dans leurs directives et propositions de directives les thèses françaises et prévu des expertises dans les procédures d'autorisation de mise sur le marché.

B. 2. Les tendances du contrôle

"Tout se meurt, tout change et tout est évolution dans la société" (PROUDHON) : la société devient de plus en plus complexe, l'industrialisation de plus en plus poussée, la socialisation croissante. "La multiplication des relations de la vie commune met en jeu l'intervention d'institutions juridiques, cause et effet d'une intervention croissante des pouvoirs publics rendant de plus en plus minutieuse la réglementation des rapports humains" (DARRE, 79). On passe d'un Etat-Gendarme, qui se contente d'interdire, à un Etat-Providence, qui veille à la protection de l'individu, de ses droits vis-à-vis des puissances économiques et même à la protection de la personne contre elle-même. L'autorité publique s'appuie sur cette notion de protection de l'individu pour établir la légitimité des réglementations qu'elle édicte.

Deux états d'esprit parmi d'autres peuvent animer cette réglementation qui peut être conçue soit selon une tendance libérale, soit selon une tendance dirigiste. Le premier cas est illustré par la position de l'ALLEMAGNE où suffisait un simple enregistrement de la spécialité. Pendant très longtemps de vives oppositions se sont élevées à l'encontre du système français : la critique la plus fréquemment entendue, en dehors des thèses strictement économiques, faisait valoir que le visa français n'avait pas empêché des accidents comme les affaires Baumol ou Stalinon avant la réforme de 1959-1960 ; cependant le drame de la Thalidomide a pris toute son ampleur en ALLEMAGNE...

La tendance "dirigiste" prédomine en FRANCE où toute une procédure longue et minutieuse doit être menée à son terme pour l'octroi du visa (maintenant de l'autorisation de mise sur le marché). L'innocuité et l'intérêt thérapeutique d'un produit doivent être prouvés par des expertises. Le système peut être efficace à condition que chacune des étapes fonctionne de façon satisfaisante à l'égal des garde-barrières : en FRANCE, on a frisé la catastrophe pour la Thalidomide, puisque seul le retard du visa publicitaire a empêché la diffusion du produit.

Mais c'est aux U.S.A. que la tendance "dirigiste" a trouvé sa pleine expansion : les exigences de l'administration américaine sont devenues à l'image de ce pays, gigantesques et de l'aveu de ses propres responsables la F.D.A. est l'apprenti-sorcier submergé par un déluge de papiers et de documents qu'il a lui-même provoqué (SAUNIE, 122). Un dossier normal de demande d'autorisation comprend aux U.S.A. 72.000 pages et pour le même produit exporté en SUISSE 159 pages ! (SADUSK, 119). L'étude clinique d'un médicament se déroule obligatoirement selon les phases suivantes :

.../...

. Phase 1 : essais cliniques : tolérance humaine, métabolisme, absorption, éliminations, limites de sécurité, voies d'administration ;

. Phase 2 : essais cliniques : sécurité, dosage correct, efficacité première ;

. Phase 3 : essais cliniques : sécurité et efficacité sur un grand nombre de malades.

Les démarches requises pour l'approbation réglementaire d'un produit pharmaceutique comportent :

1° Préparation de la demande : examen et réunion des études de chimie, de production, de formulation, de contrôle de la qualité, de la pharmacologie, des études cliniques et présentation de la demande ;

2° Obtention de l'approbation de la F.D.A. : conférences, études complémentaires, résoumissions de la demande, établissement de l'étiquetage, conditionnement, publicité, etc...

En fin de compte, les temps requis pour l'approbation clinique d'un nouveau médicament aux ETATS-UNIS, sont au minimum :

	Temps requis	
	Mois	Cumul
. Phase clinique 1 (tolérance humaine)	6-9	6-9
. Phase clinique 2 (dosage, sécurité, efficacité première)	6-12	12-21
. Phase 3 (sécurité, efficacité)	12-36	24-57
. Préparation de la demande	3-6	27-63
. Obtention de l'approbation de la F.D.A.	12-48	39-111 (soit de 3,1/4 ans à 9,1/4 ans);

sans tenir compte du fait que la synthèse du médicament, les études pharmacologiques fondamentales, la toxicologie et la formulation du produit ont été au préalable terminées.

.../...

Ainsi un produit nouveau risque d'être dépassé avant même de pouvoir être commercialisé, et l'on voit décliner progressivement la créativité des laboratoires américains autrefois exubérants : leurs dirigeants vont même acheter des licences à l'étranger !

Ces excès de précautions n'ont même pas l'avantage d'éliminer intégralement les erreurs, comme le témoigne une anecdote rapportée par le Professeur Mc GREGOR de l'Université d'Aberdeen : l'Avlocardyl est utilisé presque partout comme traitement de fond de l'angine de poitrine chronique ; or ce n'est qu'à la fin du mois de SEPTEMBRE 1968 que ce produit a reçu son visa d'exportation pour les ETATS-UNIS, et encore il ne sera administré aux malades qu'au cours de crises aiguës d'infarctus du myocarde... seule indication ou contre-indication susceptible d'engendrer des incidents mortels ! (MEURON-LANDOLT, 105).

On peut vraiment parler avec M. SERVIER (124) d'administration "castratrice" et reconnaître que [illegible] trop grandes exigences constituent une arme à double tranchant. Un compromis doit être trouvé entre une liberté totale de la recherche pharmaceutique, source de nouveaux médicaments plus efficaces que les précédents, et un souci légitime de sécurité et de protection de la Santé Publique.

B.3. La nécessité du contrôle et ses principes applicables aux essais toxico-pharmacologiques

B.3.1. La nécessité du contrôle

Dans le contexte capitaliste l'industrie pharmaceutique n'est pas une oeuvre de charité : son but en apportant des médicaments profitables à la Santé Publique est d'en tirer le plus grand profit possible ; or le contrôle dans son sens le plus général (y compris les essais) constitue une source de dépenses à première vue improductives. Un numéro d'Entreprise de 1964 (cité par DARRE, 79) a bien montré le caractère particulier de la production industrielle pharmaceutique : la fabrication par lots (et non en continu) et la multiplicité des contrôles pèsent lourdement sur les frais généraux ou les prix de revient. A côté d'entreprises soucieuses de leur image de marque et qui n'hésiteront pas à consentir les sacrifices financiers pour assurer la sécurité de leur production, comment ne pas penser qu'il pourrait s'en trouver d'autres pour réduire volontiers ces postes financiers ? Par ailleurs la fabrication industrielle débitant en quantité considérable les spécialités augmentent dans la même proportion les conséquences de leur toxicité. Peut-on alors laisser à l'initiative privée, soucieuse de ses intérêts, le soin de veiller ou de tenir compte des intérêts de la Santé Publique ? Il semble que non et l'évolution générale abonde dans le même sens. Il est curieux de constater que l'économie des ETATS-UNIS, libérale par excellence, a vu se développer un contrôle "à priori" très sévère des médicaments.

.../...

Enfin si le médicament est une marchandise, les lois traditionnelles du marché ne sont pas respectées dans ce domaine : par le jeu de l'ordonnance, le consommateur n'est libre de choisir ni la quantité, ni la qualité des produits qu'il achète (Conférence de M. Clément MICHEL, 106) ; le serait-il, il se retrouverait dans l'ignorance totale de ce qu'il achèterait à moins d'avoir une culture médicale et pharmaceutique exceptionnellement étendue ; aussi [illegible] les dangers qu'elle présente pour les individus cette consommation pharmaceutique ne saurait être libre. C'est donc à la puissance publique que revient le droit de veiller à l'intérêt général.

Ces mesures de protection de la Santé Publique sont réalisées par des procédures administratives diverses : enregistrement, autorisation de mise sur le marché, licence, etc... Théoriquement 4 possibilités peuvent être envisagées : la procédure retenue peut être :

- simple : identification administrative du produit sans examen ;
- plus complexe : l'administration possède un droit de regard, exige des preuves ou des justifications mais n'engage pas sa responsabilité ;
- plus rigide : l'administration surveille les différentes étapes de la procédure, désigne les experts ou les expérimentateurs qui sont alors les exécutants, et apparaît comme le maître d'œuvre ;
- totalitaire : l'administration prend totalement en charge la procédure d'autorisation en exécutant toutes les tâches y afférentes.

En FRANCE, a été retenue une solution moyenne assez contraignante avec un système d'expertises dont les conclusions et le contenu sont examinés par un rapporteur et une Commission. On a pu noter par rapport à l'ancien visa un certain désengagement de l'Administration, conséquence des accidents antérieurs et des violentes critiques adressées au Comité Technique ; ce désengagement de l'administration est atténué par les nouveaux textes de 1972 qui accentuent le droit de regard de l'administration sur les experts et les expertises.

Mais il [illegible] d'insister dès à présent sur le fait que les termes d'experts et d'expertises n'ont pas en FRANCE la même signification que chez certains de nos partenaires de la C.E.E. et pour les instances communautaires. Dans notre pays, les experts effectuent des essais et donnent des conclusions

.../...

sur la valeur du produit en question : ce sont donc plutôt des expérimentateurs ; ailleurs les experts se contentent de se prononcer sur les résultats et les méthodes avancés par le fabricant. La différence peut sembler subtile : il n'en demeure pas moins une réelle divergence sur les missions accomplies par ces deux catégories d'experts.

Quoi qu'il en soit, la puissance publique, instituant une restriction de la liberté de fabrication et de consommation, doit motiver sa décision finale. En FRANCE, cette décision est fondée sur :

- la justification des moyens et des conditions de production de la spécialité,

- la justification de l'innocuité et de l'intérêt thérapeutique de ce produit.

La première justification tend à prouver la conformité du produit à la formule annoncée, la seconde se révèle extrêmement importante puisqu'elle fonde la valeur thérapeutique du produit et par là conditionne son avenir. Ces justifications sont essentiellement données par des experts sous forme d'expertises : quels sont alors les principes applicables aux expertises dans le cadre d'une autorisation préalable ?

B.3.2. Principes applicables aux expertises ou aux essais dans le cadre d'une autorisation préalable

On peut les classer sous forme de principes.

a) l'autorisation est une mesure globale de "police" définie pour un produit donné :

Elle peut être dénommée autorisation de mise sur le marché, enregistrement, visa, etc..., mais elle doit être obligatoirement délivrée préalablement au lancement sur le marché,

Elle peut émaner :

- soit d'une administration adéquate et compétente : ce qui met en jeu la qualification de cette administration et la compétence de ses responsables ;

- soit d'une administration sur la proposition et/ou l'avis d'un office spécialisé à l'image de la SUISSE ; cet office prend la responsabilité d'ordre technique de la décision et l'administration la responsabilité administrative.

Donc à ce niveau peuvent être conçues la dissociation ou la réunion de ces deux formes de responsabilité.

Elle revêt un caractère administratif exprimé sous la forme d'arrêté, etc...

.../...

b) l'autorisation, mesure de police, institue une restriction à la liberté d'entreprise :

Elle doit être motivée pour éviter l'arbitraire et laisser intactes les possibilités de recours. Pour cela, sa motivation doit assurer la "fiabilité" du médicament, tendre à limiter la nocivité du produit et dans une certaine mesure, les accidents thérapeutiques, donc assurer ou préciser :

- les propriétés du médicament : conformité à la formule, conformité aux propriétés dont le fabricant entend tirer parti ;
- les conditions de mise sur le marché : inscription éventuelle sur des tableaux de substances vénéneuses, conditionnement, publicité, etc...

Les justifications des propriétés du médicament font donc partie de la procédure d'autorisation préalable : elles en constituent le fondement, puisqu'elles sont destinées à prouver l'innocuité et l'efficacité du médicament. Ces justifications peuvent consister :

- en de simples documents extraits de la littérature spécialisée,
- en des essais et de leurs résultats ayant un aspect documentaire,
- en des rapports d'expertises respectant un certain souci de formalisme.

c) les essais sont obligatoires :

Ils sont surveillés ou non par l'instance administrative décidant de l'autorisation préalable ou par une commission spécialisée. Ils sont ou bien [illegible] à l'initiative du fabricant ou bien assumés par les autorités compétentes. Dans le premier cas, le fabricant peut s'en remettre à des mandataires en l'occurrence des experts, mais quelle peut être la position de ces experts, c'est à dire leur indépendance (arbitres ou non ?) vis à vis du fabricant et ou de l'administration. C'est poser le problème de ces rapports sous leur aspect financier.

. Le choix de l'expert : en FRANCE, le fabricant peut choisir librement et à son gré ses experts ; l'administration peut désigner au besoin d'office les experts ; ces experts peuvent être nationaux ou internationaux. Si l'expert est désigné, sur quels critères peut-il l'être ? quels critères de désignation retiendra-t-on ? En fait, la désignation de l'expert revêt deux aspects : la qualification d'expert éventuellement par une Commission d'agrément, et la désignation d'office ou sous forme de proposition de l'expert au fabricant.

. Les modalités des essais et des expertises : les experts ou expérimentateurs ou bien sont entièrement libres de la conduite des essais (on s'en remet à leur compétence et leur conscience professionnelles), ou bien doivent respecter des protocoles.

.../...

Ces protocoles peuvent être de simples recommandations sur la conduite des essais ou consister en des directives précises réglementant le programme de ces essais.

En ce qui concerne le lieu où seront réalisés les essais, il existe plusieurs solutions : entièrement dans les laboratoires du fabricant, dans des laboratoires d'Etat dépendant de l'administration compétente, dans des laboratoires agréés (Universités par exemple), dans les services d'un Office spécialisé, ou encore dans des laboratoires de la profession.

La validité de ces essais peut être fixée pour une période indéterminée ou au contraire pour une période fixée, éventuellement renouvelable ; elle peut être encore suspendue en fonction des accidents provoqués par le produit et de la nature de ces accidents.

. La sanction des essais et expertises :

Ou bien on s'en remet entièrement au fabricant (régime libéral) en misant sur le sérieux de ses affirmations, ou bien un contrôle plus ou moins sévère est institué portant sur la nature, la qualité des essais et de leurs conclusions. Ce contrôle est effectué soit par la Commission décidant de l'autorisation préalable, soit par une Commission spécialisée proposant un avis à la Commission précédente...

C'est par l'étude des réglementations nationales applicables aux essais toxico-pharmacologiques que nous pourrons faire le point sur les solutions retenues en la matière. Toutefois, nous pouvons remarquer qu'à ce sujet s'opposent souvent le formalisme administratif de la procédure d'autorisation ainsi que des autorités compétentes et l'aspect technique et scientifique des essais, lesquels ne s'accommodent pas toujours de règles administratives étroites. De plus, les notions d'innocuité et d'efficacité demeurent discutées, voire discutables en tant que critères. Enfin, l'aspect économique ou financier de ces essais ne doit pas être négligé : un numéro d'Entreprise de 1964 (cité par DARRE, 79) indiquait que sur 200 molécules nouvelles, deux finissaient par avoir une chance d'être commercialisé et en ce qui concerne les antibiotiques, la sélection est encore plus impitoyable ! Selon SERVIER, la mise au point d'un nouveau produit réclame un investissement d'au moins de 10.000.000 francs et le prix de revient de ce produit a augmenté environ du simple au décuple entre 1950 et 1963. Cependant la Santé Publique n'a pas de prix et c'est le fabricant qui s'oublie l'[illegible] du profit. Aussi les différentes procédures d'autorisation et notamment la pratique des essais ne sauraient effacer la responsabilité du fabricant qui est en définitive le maître d'oeuvre de son produit avec toutes ses servitudes et tous ses avantages.

o

o o

1re PARTIE

LES REGLEMENTATIONS NATIONALES APPLICABLES AUX EXPERTISES TOXICO-PHARMACOLOGIQUES DES MEDICAMENTS

1e partie : LES REGLEMENTATIONS NATIONALES APPLICABLES AUX EXPERTISES TOXICO-PHARMACOLOGIQUES

Ces éléments de droit comparé n'ont pas la prétention d'être exhaustifs : la matière est des plus mouvantes, la documentation exacte peu accessible, et il arrive que des textes se contredisent. Disons simplement qu'il sera donné dans les pages qui vont suivre une "image instantanée" de la situation telle qu'elle se présentait au début du premier trimestre 1973. Le but de ces éléments de droit comparé est de donner des indications sur les législations nationales des pays membres de la C.E.E. en matière d'expertises toxico-pharmacologiques et sur les tendances de leur évolution.

Le chapitre comprendra deux parties, la première étant consacrée aux essais actuels tant dans les pays fondateurs de la C.E.E. que dans les nouveaux membres (avec un appendice précisant les solutions américaines et suisse), la seconde aux directive et propositions de directives européennes. Une place non négligeable sera faite au système français, car, si l'ITALIE fut en Europe le premier pays à reconnaître et définir la spécialité pharmaceutique, ce fut la FRANCE qui en 1941 institua la procédure la plus sévère à l'époque et comprenant le principe d'expertises préalables. Bien sûr, celles-ci n'étaient pas une obligation absolue mais le devinrent lors de la réforme du visa en 1959. La FRANCE a ainsi longtemps joué le rôle de "locomotive" et les instances communautaires se sont beaucoup inspirées des solutions retenues en FRANCE.

1.1. Les Essais Actuels

11.1. Les pays fondateurs de la C.E.E.

Six pays ont signé le 25 MARS 1957 dans la salle des Horaces et des Curiaces le Traité de ROME. On était loin d'une "sorte d'ETATS-UNIS d'Europe", idée lancée par WINSTON CHURCHILL dans son célèbre discours de ZURICH, des projets d'Europe à quinze ou dix-sept partenaires. Les évènements se sont très vite chargés de démontrer (témoin la C.E.D. enterrée au Parlement français) les difficultés insurmontables d'une telle entreprise idéale sans doute. La "petite Europe" parfois dénommée ainsi par ironie a eu le mérite d'être viable, en attendant son élargissement rendu effectif par l'entrée de l'ANGLETERRE, du DANEMARK et de l'IRLANDE en 1973. Les auteurs de cette Communauté Economique Européenne ont été au départ : l'ALLEMAGNE, la BELGIQUE, la FRANCE, l'ITALIE, le LUXEMBOURG et les PAYS-BAS ; nous commencerons notre étude des réglementations applicables aux essais toxico-pharmacologiques par ces pays et tout d'abord la FRANCE.

A. LA FRANCE

A.I. L'évolution du "visa" français

A.I.1. Historique

Antérieurement à la loi du 11 SEPTEMBRE 1941, la mise en vente d'une spécialité n'était soumise à aucune formalité particulière : elle devait simplement respecter la réglementation issue du décret du 14 JUILLET 1926, relatif aux remèdes secrets (AUBY-CUSTOU, 57).

Un Laboratoire National de Contrôle des Médicaments était chargé d'enregistrer les spécialités, mais il n'appréciait en aucune manière le caractère de nouveauté ou d'efficacité ou d'innocuité de la spécialité. Il était donc loisible à tout fabricant d'exploiter n'importe quelle formule sans avoir à apporter la preuve de son intérêt et même de son innocuité.

La loi du 11 SEPTEMBRE 1941, nouvelle "charte" de la pharmacie française proposait un régime inédit qui s'appliquait aux spécialités pharmaceutiques : elle exigeait une autorisation préalable à la mise en exploitation de toute spécialité et cette autorisation était délivrée sous la forme d'un visa ministériel d'où la dénomination usuelle de "visa".

A.I.2. L'ancien visa (d'après PENCIOLELLI et VAILLE, POPLAWSKI, 114, 116)

Les articles 44 et suivants de la loi de 1941, modifiée ultérieurement par l'Ordonnance du 23 MAI 1945 et la loi du 22 MAI 1946, spécifiaient que :

- aucune spécialité ne pouvait être mise en exploitation si elle n'avait obtenu au préalable une autorisation administrative (visa),

- le visa était accordé si la spécialité répondait de façon satisfaisante aux critères suivants :
  - caractère de nouveauté,
  - intérêt thérapeutique,
  - absence de tout danger pour la santé physique ou morale de la population.

Le Ministre de la Santé Publique n'accordait le visa qu'après consultation d'un organisme spécial dit "Comité Technique" et celui-ci devait fournir un avis motivé sur le produit examiné.

AI2.I Procédure générale

Le fabricant qui désirait obtenir ce visa devait déposer auprès du Ministre de la Santé Publique, une demande précisant l'objet de cette demande, le nom ou la raison sociale de la firme, et l'indication du lieu de fabrication.

A cette demande étaient jointes :

- Une notice très complète indiquant pour chaque produit les conditions et les techniques de préparation et de contrôle ;

.../...

- Une notice relative aux essais thérapeutiques avec à l'appui tous les documents pouvant justifier l'intérêt thérapeutique du produit. Ces dernières pièces devaient être signées par le ou les médecins ayant assuré la conduite de ces essais.

Par ailleurs, les fabricants qui désiraient faire procéder à des essais de toute nature pouvaient demander à une Commission dite "des Essais" de leur désigner un ou plusieurs experts, mais ces expertises n'étaient pas une obligation absolue : le fabricant était simplement tenu de réaliser ces essais et d'en indiquer les résultats.

Avant de statuer sur cette demande, le Comité Technique étudiait de façon approfondie le dossier. Quels étaient les éléments d'appréciation ? Si le fabricant avait pris l'initiative de faire exécuter des essais chimiques, physiques, bactériologiques, thérapeutiques ou cliniques par des experts qualifiés et désignés par la Commission des Essais, le Comité était en mesure de se prononcer au vu des éléments d'information inclus dans le dossier.

Si par contre, le Comité estimait insuffisants les éléments dont il disposait, il pouvait ordonner que la spécialité fut soumise à un nouvel examen. Les spécialités n'ayant fait l'objet d'aucune analyse étaient signalées au Comité : celui-ci appréciait si le visa pouvait être délivré sans examen, ou fixait les moyens de contrôle et la nature des essais à réaliser dans des laboratoires agréés sous la forme d'expertises.

Dans tous les cas et après avoir pris connaissance des rapports des experts, le Comité se prononçait sur la demande de visa et transmettait ses propositions ou avis motivés au Ministre : la justification d'essais rigoureux pouvait avoir une influence heureuse sur la décision du Comité, d'où déjà la grande importance de ces essais.

AI2.2. <u>La Commission des Essais et des expertises</u>

a) désignation des experts

Le fabricant, qui désirait faire pratiquer des essais relevant d'une ou plusieurs disciplines, s'adressait au Secrétaire de la Commission en indiquant la dénomination et la composition du médicament, et surtout la nature des essais sollicités.

La Commission des Essais était donc chargée de désigner un ou plusieurs experts parmi ceux qui figuraient sur une liste établie par une autre Commission "ad hoc". Elle faisait connaître au Secrétaire le ou les noms des experts qu'elle estimait particulièrement qualifiés pour pratiquer les essais demandés : elle tenait compte, pour cela, de la notoriété et de la compétence des experts, de leurs possibilités d'expérimentation, de l'équipement de leurs laboratoires et de la qualité des essais dont ils s'étaient occupés antérieurement. Au besoin, la Commission pouvait dissuader le fabricant, en invoquant l'intérêt de la Santé Publique, de poursuivre l'étude du médicament. Enfin lorsque deux experts, après avoir pris contact avec le fabricant, refusaient d'effectuer

.../...

l'essai demandé en motivant leur refus, la Commission s'abstenait de désigner un troisième expert.

Un point important à signaler : les experts agréés ne pouvaient faire partie du Comité Technique ; cette incompatibilité de fonctions a persisté durant l'évolution du visa.

b) La conduite des essais :

Le secrétaire de la Commission des Essais informait chaque expert de sa désignation, en lui indiquant la dénomination du médicament, la nature des essais envisagés, le nom et l'adresse du fabricant et ajoutait un exemplaire du type de projet d'expertise.

Le fabricant était avisé de cette désignation et un exemplaire du projet-type lui était également remis. L'expert qui ne retenait pas sa désignation en informait la Commission qui désignait alors un autre expert. L'expert qui acceptait sa désignation prenait contact avec le fabricant qui lui procurait tous les renseignements nécessaires concernant le produit.

L'expert et le fabricant convenaient de la nature, de l'importance et de la durée maximale des essais ainsi que des honoraires de l'expertise. Le fabricant avait intérêt à préciser cette durée à l'intention du Comité Technique. Une fois le programme des essais établi, le fabricant ou l'expert adressait au Secrétaire un exemplaire, signé par l'un et par l'autre, d'un projet d'essai dressé suivant le plan du projet-type. La Commission approuvait les dispositions convenues ou suggérait les modifications qu'elle jugeait opportunes. Elle donnait ensuite son accord ou son refus définitif.

L'expert faisait les essais dans son service ou son laboratoire avec des collaborateurs de son choix et il en était responsable. Les modalités de ces essais ne présentaient pratiquement pas de différences avec celles des expertises instituées par l'Ordonnance de 1959. A noter que le rapport d'expertise était communiqué au fabricant et au Secrétaire de la Commission.

Les honoraires étaient versés à l'expert par l'intermédiaire d'une "Caisse des Essais Thérapeutiques" (C.E.T.) qui pouvait statuer en cas de contestation, notamment lorsque les essais étaient abandonnés.

c) Utilisation des rapports d'expertises :

Le rapport d'expertise était la propriété du fabricant. Si le fabricant l'utilisait pour appuyer une demande de visa, il remettait au Service Central de la Pharmacie le nombre requis d'exemplaires, dont un signé par le ou les experts. S'il en tirait un autre parti, il pouvait seulement indiquer que l'expertise était dûe à un expert désigné par la Commission des Essais, sans mentionner le nom de l'expert, ni son service, ni son laboratoire. Les résultats ne pouvaient être publiés sous la signature de l'expert qu'à la condition que celui-ci et le fabricant fussent d'accord.

.../...

Si des effets nocifs étaient constatés au cours de l'essai, l'expert devait en avertir le fabricant et la Commission : celle-ci jugeait de la nécessité et de l'opportunité de faire publier ces accidents, soit immédiatement, soit, si elle estimait qu'il n'y avait pas urgence grave, après un délai fixé en accord avec le fabricant.

Le fabricant pouvait demander une étude thérapeutique plus poussée sur un produit déjà muni du visa. La Commission désignait alors trois experts, parmi lesquels l'expert ayant effectué l'expertise initiale s'il l'acceptait. La qualité de membre du Comité Technique n'était pas dans ce cas un obstacle à sa désignation comme expert. Les résultats étaient publiés, quels qu'ils fussent, sous la signature des trois experts avec la mention : "Travail effectué sous les auspices de la Commission des Essais des Médicaments du Ministère de la Santé Publique".

AI2.3. Valeur et critique des expertises dans l'ancien régime du visa

Il n'est pas inutile de rappeler les critiques dont fut l'objet l'ancien visa, soit en d'autres termes les raisons qui ont justifié sa complète transformation. Le visa devait assurer :

- la protection des droits du ou des inventeurs ;

- la protection des malades et d'une manière générale de la Santé Publique.

Nous ne nous attarderons pas sur le premier point, à savoir la protection du droit de l'inventeur, laquelle se révéla insuffisante, voire inéquitable notamment par la pratique des produits "sous-cachet". Quant à la protection de la Santé Publique, on pouvait relever de sérieuses lacunes. Les expertises n'étaient pas obligatoires : il était loisible au fabricant de présenter des justifications dont l'origine était difficilement contrôlable quand elle n'était pas douteuse ; les expertises n'étaient pas spécialisées : aucun protocole d'essai n'était prévu dans la procédure du visa. La responsabilité des experts n'était que d'ordre administratif et non pénal. Les experts et les expertises travaillaient sous la surveillance de la Commission des Essais qui était en quelque sorte une annexe du Comité Technique : le rôle d'intermédiaire financier a parfois été jugé "ambigu", mais il avait pour but d'assurer la plus grande indépendance possible des experts.

En fait, cette Commission des Essais jouait un triple rôle :

- elle opérait une sélection des experts ;

- elle réalisait, par l'étude de méthodes générales et par des directives d'ensemble, une certaine coordination des travaux d'expertises ;

- elle servait d'intermédiaire financier entre le fabricant et l'expert désigné par elle, et elle percevait à cette occasion une rémunération.

Son travail ne fut pas négligeable puisqu'en 7 ans de fonctionnement, la Commission a reçu 1.100 projets d'études, 1.167 rapports et publié 6 protocoles particulièrement délicats (TETAU, 1.28).

.../...

Les travaux des experts et de cette Commission étaient supervisés par le Comité Technique ; ce dernier pouvait accepter ou refuser les justifications d'essais, présentées par le fabricant, ou faire effectuer les expertises qu'il jugeait nécessaires. Mais ce Comité Technique ne fut pas toujours à l'abri de critiques : on sait que dans l'affaire Stalinon, le Commissaire du Gouvernement n'a pas hésité à mettre en cause cet organisme et ce en des termes sévères et pour d'aucuns injustes. Il n'en demeure pas moins que le fonctionnement du Comité Technique avait suscité de nombreuses protestations en raison de la lenteur de la procédure, lenteur aggravée par la recherche du caractère de nouveauté du produit, ainsi que par l'absence de voies normales de recours. Selon une enquête effectuée en 1956 au Service Central de la Pharmacie (VOLCKRINGER, 133), l'instruction d'une demande de visa comprenant une demande de dépôt d'antériorité, un contrôle demandé par le Comité Technique et un recours devant le Conseil Supérieur de la Pharmacie après un avis défavorable n'exigeait pas moins de 411 opérations administratives exécutées par 15 fonctionnaires différents. Certaines exigences du Comité Technique qui ajournait à plusieurs reprises les dossiers pour des essais complémentaires apparaissaient excessives sinon arbitraires.

Toutes ces critiques, sans parler des accidents graves (Poudre Baümol, Stalinon, Xylomucine, etc...) qui ont accéléré le mouvement expliquent les profondes modifications que l'on fit subir au visa. Ces modifications ont porté essentiellement sur l'élimination de toutes autres considérations que celles intéressant la Santé Publique. C'est ainsi que :

- fut supprimé le caractère de nouveauté, et la protection des droits de l'inventeur relève d'un régime tout à fait différent et étranger aux services du Ministère de la Santé Publique. Ces derniers voient leur compétence limitée au seul domaine technique, et le visa devient une simple autorisation administrative que l'on a pu qualifier d'autorisation de "police" (AUBY-COUSTOU, COUSTOU, 37, 76).

- on constate d'une part la systématisation et l'obligation des expertises et d'autre part un déplacement de la responsabilité du contrôle [illegible] : auparavant l'Administration assumait la plus grande partie de cette responsabilité et prenait ses décisions en connaissance de cause ; dans le nouveau visa, l'Administration prend toujours la décision finale, mais en fonction des conclusions des experts agréés dont la responsabilité apparaît singulièrement alourdie. Cependant l'Administration depuis les textes de 1972 voit s'accentuer son droit de regard sur les experts et les expertises. L'affaire de l'orphelinat de MEUDON (AVRIL 1973) montre que cette précaution n'est pas superflue.

L'ancien visa ne comportait pas que des défauts, et l'on peut relever des aspects positifs dans le fonctionnement de l'ancienne Commission des Essais, et les expertises. Cette Commission permettait :

- une sélection et une qualification des experts,

.../...

- une spécialisation non rigide des expertises,

- une certaine indépendance (du moins en théorie) à l'égard du fabricant tant pour sa désignation que pour sa rémunération,

- une limitation raisonnable de sa responsabilité,

- une certaine coordination des expertises qui ne se trouvaient pas enfermées dans des cadres étroits et stricts,

- une certaine sécurité des malades soumis à des études en principe bien définies au préalable.

A.I.3. Le régime de l'autorisation préalable

En des termes analogues à ceux de la loi de 1941, l'article L 601 définit la spécialité pharmaceutique et pose le principe fondamental d'une autorisation administrative préalable à l'exploitation de toute spécialité, dénommée visa puis autorisation de mise sur le marché.

En fait le régime de l'autorisation préalable a connu deux grandes périodes, celle instituée par la réforme de 1959-60 et celle consécutive aux modifications apportées par l'ordonnance du 23 SEPTEMBRE 1967. Le dernier texte avait pour but d'aligner les dispositions françaises sur le droit européen. Tout d'abord, le visa fut débaptisé et devint "autorisation de mise sur le marché". Mais il y eut d'autres modifications beaucoup plus importantes : c'est ainsi que "l'autorisation de mise sur le marché est délivrée pour une période de cinq ans. Elle est renouvelable par période quinquenale. Elle peut être suspendue et supprimée par le Ministre des Affaires Sociales". L'octroi de l'autorisation de mise sur le marché peut [illegible] comme dans le visa être assortie de conditions adéquates, mais la loi du 2 JANVIER 1960 consacre la disparition du brevet spécial du médicament. Le principe de l'incessibilité du visa n'a pas été conservé dans l'ordonnance de 1967 et l'autorisation de mise sur le marché peut changer de titulaire. Pour ce qui nous intéresse, les experts sont toujours choisis par le fabricant, mais depuis 1967, ils peuvent être également désignés par le Ministre. De plus, des textes d'application devaient fixer la portée de l'ordonnance de 1967.

Le décret n° 72-1062 du 21 NOVEMBRE 1972, complément indispensable et très attendu de cette ordonnance, a de nouveau précisé les conditions dans lesquelles devaient être réalisées les expertises mais n'a pas bouleversé pour autant la procédure d'autorisation de mise sur le marché qui existait depuis la grande réforme de 1959. On peut déjà signaler la disparition de l'autorisation de débit. Nous résumerons, en la simplifiant cette procédure, afin de situer les expertises dans leur contexte et les principes de l'évolution de ces institutions.

A.13.1. Le régime juridique de l'autorisation préalable

L'octroi tant du visa que de l'autorisation de mise sur le marché exige la réunion de conditions de fond et de forme.

Dans les conditions de fond, il est demandé au fabricant de justifier : "- qu'il dispose effectivement d'une méthode de fabrication et de procédés de contrôle [illegible] la qualité du produit au stade de la fabrication en série, et qu'il

.../...

a fait procéder à la vérification de l'innocuité du produit dans les conditions normales d'emploi et de son intérêt thérapeutique ainsi qu'à son analyse qualitative et quantitative - ". En fait deux séries de justifications doivent être présentées respectivement par le fabricant et les experts. Le fabricant doit préciser les conditions de fabrication et les conditions de contrôle, celui-ci s'exerçant à la fois sur les matières premières et sur le produit fini. Les experts ont pour mission de contrôler tout d'abord les [illegible] mises au point par le fabricant puis d'exécuter les essais analytiques, toxico-pharmacologiques et les essais cliniques.

Les "conditions de forme" visent la présentation du dossier de demande de visa : celui-ci doit comporter toutes les pièces exigées sinon il est déclaré irrecevable. Ces pièces comprennent : une demande de visa, deux dossiers techniques et la pièce justificative du versement du droit de visa. Le premier dossier technique établi par le fabricant indique les méthodes de fabrication et les techniques de contrôle. Le deuxième dossier technique est constitué en fait par les rapports des différents experts qui ont à intervenir à savoir l'expert analyste, l'expert pharmaco-toxicologue et l'expert clinicien.

A.13.2. <u>La procédure générale</u>

Elle a été décrite en détail par l'Instruction Générale sur l'octroi du Visa des Spécialités Pharmaceutiques du 9 DECEMBRE 1960 (non parue au J. O. ; B.O.S.P. n° 3780, fascicule n° 52 des 21-31 DECEMBRE 1960, Annuaire LABOPHARMA, 55).

La demande de visa devait être enregistrée ; pour cela, elle était adressée au Service Central de la Pharmacie, qui la transmettait au Bureau des Relations Publiques. Ce dernier se prononçait sur la recevabilité de la demande en vérifiant la présence intégrale de toutes les pièces exigées pour le dossier et le versement du droit fixe de visa. Après quoi le Bureau des Relations Publiques procédait à l'enregistrement de la demande sur un livre spécial.

La demande de visa était alors transmise au "Bureau du Visa" qui établissait :

- une fiche de position pour chaque dossier ;

- un dossier de présentation : "sur cette pièce figureront chronologiquement les rapports et les conclusions de tous les techniciens et les organismes techniques et administratifs appelés à connaître de l'affaire" (Annuaire LABOPHARMA, 55).

Venait alors la phase de l'instruction proprement dite du dossier. Pour cela, il était désigné un rapporteur qui réalisait une étude du dossier de demande de visa. Son étude achevée, le rapporteur établissait un rapport et un projet de décision ministérielle. Ce rapport était ensuite examiné par une Commission et par le Chef du Service Central de la Pharmacie afin de préparer la décision ministérielle. Cette décision se matérialisait soit par l'octroi, soit par le refus du visa.

.../...

Cette instruction de 1960 ne visait au sens strict du terme que la procédure relative au visa. Certes la procédure a connu en 1967/1968 des modifications, mais elle a conservé le même schéma général dans l'instruction de demande d'A. M. M. (autorisation de mise sur le marché). Le décret du 21 NOVEMBRE 1972 n'a fait qu'introduire des aménagements : parmi ces derniers on peut citer un projet de fiche signalétique du médicament que l'Ordre des Pharmaciens sera habilité à diffuser, des exigences nouvelles sur le contenu des rapports d'experts analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques (R 5130 à R 5132, nouvelle rédaction), la suppression de l'autorisation de débit (mais le Ministère peut faire procéder à toutes enquêtes utiles par les pharmaciens inspecteurs de la Santé, consulter des experts choisis par le fabricant, ou recueillir l'avis d'experts désignés par lui), la réaffirmation du rôle de la Commission de recours. Ces points seront précisés ultérieurement.

A.2. Les expertises toxico-pharmacologiques

Le cadre de l'A. M. M. ayant été ainsi délimité, il est possible d'examiner plus en détail les expertises, en particulier les toxico-pharmacologiques, qui font partie de l'A. M. M. et en sont le fondement. Nous avons vu dans les conditions de fond que deux séries de justifications doivent être fournies, et que la deuxième série relève des seuls experts qui se prononcent sur l'innocuité et l'intérêt thérapeutique du produit.

Interviennent successivement :

. les experts analystes,

. les experts toxico-pharmacologues,

. et les experts cliniciens.

Ils effectuent les expertises qui selon l'article R 5117 (décret 1972) s'entendent de la façon suivante : "L'expérimentation des médicaments, au sens du 6º de l'Article L 605, s'entend des expertises auxquelles il est procédé, dans les conditions fixées aux articles R 5118 à R 5127, en vue de vérifier qu'un produit susceptible de faire l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, possède les propriétés définies au Iº du troisième alinéa de l'article L 601".

Ils effectuent leurs travaux sur des échantillons de produit ayant fait au préalable l'objet de contrôles analytiques pour chaque lot de fabrication ; les fabricants conservent des spécimens de chaque lot de produit remis aux experts. L'étiquetage de ces produits doit notamment comporter la mention : "Ce produit ne peut être utilisé que sous une stricte surveillance médicale (article R 5123, décret 1972)".

Le produit ayant été réputé conforme à sa formule, c'est à l'expert toxico-pharmacologue que revient le soin d'étudier les propriétés de ce produit sur le "réactif animal".

.../...

A.2.1. "Le Collège des Experts"

A21.1. La désignation et le choix des experts

a) La désignation des experts :

La liste des experts est dressée par le Ministre de la Santé Publique sur proposition d'une Commission dont les membres, autres que les membres de droit, sont également désignés par le Ministre.

Auparavant, cette Commission comprenait (ex. art. R 5122) : un membre de l'Académie Nationale de Médecine, un membre de l'Académie de Pharmacie, le doyen d'une Faculté de Médecine, le doyen d'une Faculté de Pharmacie, deux membres choisis en raison de leur compétence particulière, le Directeur Général de la Santé Publique, le Chef du Service Central de la Pharmacie et le Directeur Général du Laboratoire National de la Santé Publique. Les membres de cette Commission ont été nommés pour la première fois par un arrêté du 17 MAI 1961 et ensuite par les arrêtés du 10 AVRIL 1965, du 18 NOVEMBRE 1969 et du 25 JANVIER 1970.

Le décret n° 72-1062 du 21 NOVEMBRE 1972 a modifié et élargi la composition de cette Commission dans laquelle entrent :

. Un président et un vice président nommés pour six ans par le Ministre de la Santé,

. Le président en exercice de l'Académie Nationale de Médecine, suppléé éventuellement par un membre de l'Académie désigné par lui,

. Le président en exercice de l'Académie de Pharmacie suppléé éventuellement par un membre de cette Académie désigné par lui,

. Huit personnalités nommés pour six ans par le Ministre de la Santé Publique et ainsi réparties : deux personnalités compétentes en matière d'analyse des médicaments, deux personnalités compétentes en matière de pharmaco-toxicologie, quatre personnalités compétentes en matière de clinique médicale,

. Le Directeur Général de la Santé Publique ou son représentant,

. Le Chef du Service Central de la Pharmacie et des Médicaments ou son représentant,

. et enfin, le Directeur de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale ou son représentant.

La principale modification réside donc dans l'introduction de huit personnalités devant représenter les trois catégories d'expertises (l'analyse, la toxico-pharmacologie et la clinique médicale) ; de plus, la recherche médicale a pour représentant le Directeur de l'I.N.S.E.R.M..

.../...

Les candidats aux fonctions d'experts agréés adressent une demande d'inscription au Ministre de la Santé Publique par l'intermédiaire du Service Central de la Pharmacie et des Médicaments. Cette demande doit préciser les noms, et qualités du candidat accompagné de l'exposé des travaux et titres. Les candidats peuvent venir de tous les horizons : milieux universitaires, centres de recherches et même faire partie du personnel d'un établissement pharmaceutique, sous la réserve énoncée par la nouvelle rédaction de l'article R 5119 : "Ils ne peuvent faire aucune expertise pour les fabricants dont ils sont les salariés".

En ce qui concerne les critères retenus pour l'agrément des experts, aucune précision n'était donnée par les textes légaux et la précédente Commission était souveraine ; dans la pratique, elle proposait des modifications à la liste, par addition ou radiation, sur les noms qui étaient portés à sa connaissance.

Le décret de 1972 est à cet égard plus exigeant : "La commission doit s'assurer que les candidats aux fonctions d'experts présentent les garanties nécessaires d'honorabilité, de compétence et de notoriété dans leurs disciplines respectives, et qu'ils possèdent des titres et disposent de moyens de travail suffisants pour effectuer des expertises, conformément aux règles prévues à la présente section" (art. R. 5119). Sont donc exigés la compétence de l'expert et les moyens de travail mis à sa disposition, ce qui devrait éliminer progressivement les expertises de complaisance. De plus la durée de l'inscription de l'expert sur la liste est portée de trois à cinq ans, mais le Ministre peut, avant l'expiration de ce délai, procéder à des radiations après avis de la commission, avis pris après explications fournies par l'intéressé. Ainsi la Commission acquiert un pouvoir de surveillance accru sur les experts, mais elle ne va pas aussi loin que la précédente Commission des Essais de l'Ancien Visa : elle ne peut en aucun cas proposer au fabricant tel ou tel expert et le fabricant n'a aucune relation avec l'actuelle Commission ; enfin elle ne surveille ni ne coordonne les expertises proprement dites.

b) le choix des experts :

A l'origine, c'était le fabricant qui choisissait librement ses experts, mais pour prévenir des abus, le Ministre de la Santé s'est réservé la possibilité de désigner des experts par une nouvelle rédaction de l'article L 605 du C.S.P. (... "qui comprennent obligatoirement la vérification, par des experts agréés ou désignés par le Ministère des Affaires Sociales, de l'existence des propriétés définies à l'article L 601", Ordonnance n° 67-827 du 23 SEPTEMBRE 1967) et cette disposition est reprise dans le quatrième alinéa du R 5134 (" c) - recueillir l'avis d'experts désignés par lui en application de l'article L 605").

Comme par le passé, il existe une incompatibilité entre la fonction d'expert et la qualité de membre de la Commission chargée de dresser la liste des experts, mais l'expert membre de cette Commission n'est pas pour autant radié de la liste : il lui est simplement interdit de procéder aux expertises relevant de sa discipline pendant son mandat.

.../...

D'après l'Annuaire LABOPHARMA (55) ont été dressées sous les auspices de la précédente Commission quinze listes de nomination et douze arrêtés de renouvellement pour les experts analystes et pharmaco-toxicologues. Un arrêté en date du 12 JUIN 1972 a établi une treizième liste de nomination et trois listes de renouvellement pour une nouvelle période de trois ans.

Les modifications apportées à la composition de la Commission et l'allongement de la durée d'inscription des experts sur les listes vont entraîner la publication de nouvelles listes d'experts. Des mesures transitoires ont été adoptées pour ne pas bloquer les expertises en cours, et une prolongation peut être accordée pour permettre l'achèvement de ces expertises, si ce délai se révèle nécessaire : en ce cas, l'intéressé doit en avertir le Ministre qui examine chaque cas particulier.

A.21.2. La spécialisation des experts

Comme l'ancien texte (R 5120-2), l'article R 5119, bien que plus souple dans sa nouvelle rédaction, est très net à cet égard : "Les experts inscrits sur la liste ne peuvent effectuer d'expertise qu'au titre de la ou des disciplines afférentes à la section à laquelle ils sont rattachés" : a donc été atténué le cloisonnement trop rigide des différentes spécialisations notamment pour les cliniciens. Il n'est quand même pas possible à l'expert de sortir du cadre strict qui lui est imposé ce qui peut éventuellement présenter quelques inconvénients.

L'alinéa 4° de l'article R 5122 (ancien texte) prévoyait que le Directeur Général du Laboratoire National de la Santé Publique groupait les experts soumis à l'agrément en sections suivant leurs disciplines. Désormais, c'est le Ministre qui répartit les experts à raison de leurs disciplines respectives.

Il existe donc trois tableaux d'experts et celui des experts toxico-pharmacologues comprenait 305 noms dans l'Annuaire LABOPHARMA (55) et actuellement 345.

A.21.3. Rapports entre le fabricant et les experts

Etudier la position de l'expert vis à vis du fabricant, c'est aborder, notamment par le biais des honoraires ou de la rémunération pécuniaire, le problème de l'indépendance de l'expert vis à vis du fabricant. A la différence de l'Ancien Visa qui avait le souci d'assurer l'indépendance de l'expert (Caisse des Essais Thérapeutiques), les experts sont rémunérés directement par le fabricant. Mais depuis le décret de 1972, les "experts ne doivent avoir aucun intérêt financier direct ou indirect, même par personne interposée, dans la commercialisation des médicaments faisant l'objet de leurs expertises" (2° al. R 5119) ; de plus, et l'innovation est importante même si elle prête matière à discussion, ils ne peuvent faire aucune expertise pour le compte de leurs employeurs fabricants dont ils sont les salariés.

.../...

Les experts et les fabricants sont liés réciproquement par une série de droits et d'obligations. C'est ainsi que pour les experts,(nous indiquons ici la nouvelle rédaction des articles afférents à ce sujet) :

. Tout expert choisi par le fabricant peut refuser de procéder à l'expérimentation qui lui est demandée (4° ali. R 5122) ;

. Les experts ainsi que leurs collaborateurs sont tenus au secret professionnel en ce qui concerne la nature des produits essayés, les essais eux-mêmes et leurs résultats (R 5120, 1° ali.) et ils ne peuvent donner de renseignements qu'au fabricant et aux services compétents du Ministère de la Santé Publique.

. Aucune publication relative à l'expérimentation d'un médicament ne peut être effectuée sans l'accord conjoint de l'expert et du fabricant intéressé (R 5120, 3° ali,).

En ce qui concerne le fabricant, il doit informer chaque expert des noms des autres experts appelés à effectuer des essais sur le même produit (R 5121), et il doit fournir aux experts tous les renseignements concernant :

- la formule intégrale du médicament soumis à l'expertise ;
- la nature des expertises demandées ;
- les propriétés soumises à vérification ;
- les références bibliographiques sur les produits entrant dans la composition du médicament (R 5122, 1° §).

Il semble que le fabricant ne soit pas tenu d'indiquer toutes les propriétés de son produit mais seulement celles dont il entend faire la vérification.

Les experts cliniciens "doivent" et non plus "peuvent" "exiger de nouveaux essais analytiques ou pharmacologiques, s'ils s'estiment insuffisamment éclairés par les renseignements fournis", à charge d'interrompre les expertises en cas de refus du fabricant (R 5122).

Le fabricant et chacun des experts conviennent du programme des expertises, "compte tenu des règles générales d'expertises définies à la présente section" (R 5124) qui tiendront compte :

- de la nature du médicament,
- des connaissances techniques et scientifiques du moment.

Les protocoles d'expertises prévus par le décret de 1972 doivent être respectés. Mais si "l'expert justifie que les protocoles prévus à l'article R 5118 sont inapplicables en l'espèce, le fabricant est tenu de communiquer au Ministre chargé de la Santé Publique le programme des expertises retenu préalablement à la mise en oeuvre de celles-ci. Ce programme peut être mis à

.../...

exécution si le Ministre n'a pas formulé d'opposition dans un délai d'un mois à compter de la réception de la communication ci-dessus.

Ainsi l'Administration exerce une certaine surveillance sur les experts par le biais de leur agrément et le contrôle éventuel du programme des expertises.

A.21.4. Rôle des experts

Le rôle des experts est défini par le 1er du 3° alinéa de l'article L 601 : ".. qu'il a fait procéder à la vérification de l'innocuité du produit dans les conditions normales d'emploi et de son intérêt thérapeutique ainsi qu'à son analyse qualitative et quantitative". L'article L 605 ajoute : "les justifications, y compris celles relatives à l'étiquetage des spécialités, qui doivent être fournies à l'appui des demandes d'autorisation de mise sur le marché, et qui comprennent obligatoirement la vérification des propriétés par des experts agréés ou désignés par le Ministre des Affaires Sociales de l'existence des propriétés définies à l'article L 601 ci-dessus".

Ainsi les experts fournissent les rapports des essais qu'ils ont pratiqués ; le contenu de ces rapports doit suivre les règles indiquées dans les articles R 5130 à R 5132 (notamment la présentation de ces rapports et les protocoles). Il est indispensable d'insister sur les deux points suivants :

- le rôle de l'expert dans le système français n'est pas de prendre position pour ou contre l'octroi du visa, mais de décrire exactement les essais auxquels il s'est livré, d'en fournir les résultats et d'en tirer toutes les conclusions objectives (TETAU, 128) ;

- l'expert français réalise lui-même ou avec l'aide de collaborateurs les essais prélevés [illegible], à la différence de ses éventuels collègues européens qui eux se prononcent la plupart du temps sur la valeur des essais et des résultats présentés par le fabricant. Nous aurons l'occasion d'illustrer cette divergence de conception par l'étude des différents systèmes nationaux.

A2.2. Les expertises toxico-pharmacologiques

L'ordre chronologique des expertises impose l'expertise analytique préalable aux essais toxico-pharmacologiques. Le compte-rendu de cette expertise analytique doit préciser :

a) le protocole détaillé de la technique utilisée par le fabricant,

b) les résultats obtenus par l'expert et les limites extrêmes d'acceptation ;

c) l'interprétation de ces résultats ;

.../...

d) la description détaillée des essais de stabilité ayant permis de déterminer la durée proposée de conservation,

e) la quantité minimale de chaque constituant de la spécialité et le nombre minimal d'unités de vente qu'il sera nécessaire de prélever pour [illegible] l'autorisation de mise sur le marché, à des contrôles postérieurs à la délivrance de cette autorisation" (R 5130).

Le but essentiel de ces expertises est de prouver la conformité du produit à sa formule : pour cela l'expert vérifie les techniques de fabrication et de contrôle proposées par le fabricant, la caractérisation qualitative et quantitative du produit et il procède à une étude critique d'ensemble, afin que le produit soit bien identifié et connu avant la mise en route des essais pharmacologiques. Ceci est la théorie, car dans la pratique l'étude analytique se poursuit tout au long des autres essais, avec tout ce que cela comporte comme inconvénients : une des principales raisons de cet "usage" réside dans le fait que le choix de la forme galénique définitive dépend des indications fournies par la clinique.

Quoi qu'il en soit, cette étude analytique terminée, l'expert toxicologue peut entrer en scène.

A22.I. Expertises toxicologiques

a) La Nature des expertises toxicologiques

Un seul article (R 5131) vise les compte-rendus des experts pharmacologues et toxicologues. Ces compte-rendus "indiquent les méthodes utilisées et comportent une évaluation de la toxicité et de l'activité pharmacologique du médicament sur l'animal afin de permettre à l'expert clinicien d'entreprendre des expertises sur l'homme avec toutes les garanties nécessaires". Le protocole officiel de ces [illegible] toxicologiques devront mettre en évidence pour une spécialité donnée "ses limites de toxicité, ses effets dangereux ou indésirables éventuels dans les conditions d'emploi prévues chez l'homme, ceux-ci devant être estimés en fonction de la gravité de l'état pathologique".

Ces essais doivent être entrepris par un ou plusieurs experts agréés dans la série "Pharmacologues - Toxicologues". Le programme des essais qui doit respecter les indications du protocole officiel d'expertises toxicologiques (sauf cas exceptionnels) comprend habituellement :

- l'étude de la toxicité aiguë,
- l'étude de la toxicité subaiguë ou chronique à moyen terme (1 à 3 mois),
- l'étude de la toxicité chronique à long terme (6 mois, 1 an et plus),
- l'étude de la tolérance locale,
- l'étude de la tératogénèse devenue si importante depuis le drame de la Thalidomide,

.../...

- l'étude des réactions gynécologiques pour les médicaments destinés à la régulation des naissances (D. du 3.2.1969, art. 2). Rappelons que l'octroi de l'A.M.M. ne peut être accordé à cette catégorie de médicaments que si le Ministère a, au préalable, recueilli les avis de l'expert clinicien gynécologue et les résultats d'expertises tératologiques effectuées par un expert agréé par le Ministère à cet effet. Dans une question écrite publiée au J. O. du 31 MAI 1969, un parlementaire souhaitait l'institution d'expertises génétiques sous le contrôle d'une "Commission spéciale de généticiens, biochimistes, et enzymologues"...

Par ailleurs les essais tératologiques qui ont acquis une grande importance depuis le drame de la Thalidomide, ne sont pas formellement obligatoires. Mais l'Administration impose habituellement au fabricant qui a négligé de tels essais de porter sur le conditionnement de la spécialité une réserve prescrivant de ne pas l'administrer à la femme en période d'activité génitale, réserve qui a pour effet de soustraire la spécialité à une partie importante de son marché potentiel.

Ces essais peuvent être très longs à réaliser et parfois le fabricant entreprend une étude clinique ("les premières touches") une fois déterminées la toxicité aigüe et la D.L. 50 % ainsi qu'une première étude chronique à moyen terme (1 mois). Ces expérimentations de recherche devraient à notre sens faire l'objet d'une réglementation stricte afin que cessent certains abus.

b) Présentation du rapport

On peut relever dans le protocole analytique un certain souci de formalisme : toutes les pages du rapport de l'expert doivent être numérotées et paraphées de sa main ; le rapport doit être daté : la mention de cette date permet de vérifier si l'ordre chronologique des expertises est respecté.

Le protocole des essais toxico-pharmacologiques donne des règles de présentation du dossier qui sont communes aux deux types d'expertises et que nous examinerons dans la rubrique "expertise pharmacologique".

A 22.2. <u>Expertises pharmacologiques</u>

a) La nature des expertises pharmacologique

Elles ont pour but de vérifier "les propriétés pharmacologiques en relation qualitative et quantitative avec l'emploi préconisé chez l'homme" (Protocole applicable aux essais toxico-pharmacologiques), c'est à dire de décrire d'une part "les actions qui sont à la base des applications pratiques préconisées" et d'autre part de fournir "une caractérisation générale du produit en visant spécialement la possibilité d'effets collatéraux".

.../...

Ces essais, tels que les recommande le protocole, s'articulent autour de trois thèmes : l'étude pharmacodynamique, la pharmacocinétique et l'étude particulière des médicaments à usage topique. On entend par pharmacodynamie selon le protocole "l'étude des variations provoquées par le médicament dans les fonctions des organismes, que celles-ci soient normales ou expérimentalement altérées". La pharmacocinétique étudie le sort que le médicament subit dans l'organisme, tandis que pour les médicaments à usage topique, les essais doivent préciser l'importance de l'absorption et la toxicité éventuelle du produit.

Ces essais sont destinés à orienter le travail du clinicien qui pourra en principe prévoir l'effet du médicament sur le patient ainsi que les réactions secondaires. Cependant, il peut être impossible de contrôler expérimentalement et de façon rigoureuse les propriétés du médicament, ce que l'expert doit indiquer dans son rapport.

S'il s'agit de produits déjà courants et utilisés pour leurs propriétés connues, l'expert peut rappeler les travaux antérieurs et justifier ainsi la réalisation d'essais plus sommaires. Dans le cas d'associations médicamenteuses de produits déjà connus, le pharmacologue doit surtout vérifier les propriétés de l'association, compte-tenu des propriétés des composants.

A noter que le décret n° 68-139 du 9 FEVRIER 1968 a réglementé les expérimentations sur les animaux : celles-ci ne peuvent être entreprises qu'en vue de la recherche scientifique, d'expertises ou à des fins d'enseignements. L'expérimentateur doit solliciter une autorisation auprès du Ministre dont il relève au titre de ses fonctions ou activités principales : ce ministre informe son collègue de l'Agriculture qui tient à jour la liste des personnes titulaires de cette autorisation. Le décret prévoit des conditions à respecter, ayant trait à l'hébergement et à l'entretien des animaux ainsi que les conditions de réalisation des expériences ou recherches scientifiques ou expérimentales sur les animaux. Un contrôle est prévu et en cas d'infraction grave l'autorisation peut être suspendue. Ce décret avait été pris pour rassurer les personnes émues, parfois à juste titre, par les conditions dans lesquelles se déroulaient certaines expériences.

b) Présentation du rapport

Tout d'abord l'expert pharmacologue peut être différent de celui qui effectue les essais toxicologiques car peu d'experts sont également qualifiés en pharmacologie et en toxicologie, ces disciplines devenant chaque jour plus complexes et délicates.

Les règles de présentation sont communes aux deux types d'expertises toxicologiques et pharmacologiques. Le dossier doit comprendre :

- Une préface permettant de situer le sujet, accompagnée éventuellement de données bibliographiques utiles,

.../...

- un plan expérimental détaillé avec la justification de l'absence éventuelle de certains essais, une description complète de la méthodologie,

- tous les résultats importants obtenus, favorables ou défavorables, les données originales détaillées de façon à permettre leur appréciation critique, indépendamment de l'interprétation donnée par l'expert,

- une discussion objective des résultats obtenus fournissant des conclusions sur les propriétés pharmacologiques et toxicologiques du produit, sur ses marges de sécurité chez l'animal utilisé et ses effets secondaires éventuels, sur les champs d'application, sur les doses actives et les incompatibilités possibles,

- une note à l'intention du clinicien sur l'utilité du produit avec des suggestions pour le traitement des intoxications aiguës et des effets secondaires gênants.

Dans certains cas comme celui des antibiotiques, la vérification de l'activité se confond en totalité ou en partie avec les essais analytiques et c'est pourquoi l'expert pharmacologue peut indiquer qu'il y a lieu de se référer au travail de son collègue analyste.

Enfin les experts pharmaco-toxicologues peuvent examiner la stabilité du produit à la lumière de leurs disciplines respectives de manière à compléter l'étude de l'expert analyste.

A.2.3. Les protocoles d'expertises

Afin d'orienter le travail des experts, il avait été prévu d'établir des protocoles applicables aux essais des médicaments. Tout d'abord des Bureaux Consultatifs Permanents d'Etudes des Protocoles Applicables aux Essais de Médicaments ont été institués par l'arrêté du 6 JANVIER 1961 (J. O. du 12 JANVIER 1961). Chaque bureau comprenait dix experts désignés par leurs collègues et cinq experts nommés par le Ministre de la Santé Publique et de la Population, sur proposition du Directeur Général du Laboratoire National de la Santé Publique, et ceci dans chacune des trois disciplines pour lesquelles les experts étaient agréés. Les membres de ce bureau étaient nommés pour trois ans ; l'arrêté du 30 MAI 1961 a fixé la composition du bureau de la section d'analyse ainsi que celui de la section pharmaco-toxicologie, tandis que le bureau de la section clinique a été officialisé par l'arrêté du 27 JUIN 1961 (J. O. du 5 JUILLET 1961).

Le Directeur Général du Laboratoire National de la Santé Publique et le Chef du Service Central de la Pharmacie ainsi que leurs collaborateurs désignés par eux pouvaient participer aux délibérations de ces bureaux. Les projets de protocoles élaborés par ces bureaux étaient adressés par le Directeur du Laboratoire National de la Santé Publique à l'ensemble des experts de la discipline en cause, et ces experts étaient appelés

.../...

à présenter leurs observations. Les protocoles étaient ensuite, sur proposition du même Directeur et après avis du Chef du Service Central de la Pharmacie, agréés par le Ministre qui les faisait publier sous forme d'arrêtés.

C'est ainsi que l'arrêté du 29 JUIN 1964 a fixé le protocole applicable à l'analyse qualitative et quantitative des médicaments et au rapport subséquent. Postérieurement à cet arrêté devaient être préparés des protocoles applicables aux expertises pharmaco-toxicologiques et cliniques : il n'en a rien été et un très long silence devait suivre. Certaines personnalités étaient en effet opposées à la parution de tels protocoles figeant pour de longues années une procédure, alors que les connaissances et les techniques subissent un développement et un renouvellement incessants.

Cependant les instances européennes devaient entre temps élaborer un ensemble de normes et de protocoles valables pour les trois séries d'expertises et pour s'aligner sur les dispositions européennes, le Ministre a fait publier récemment trois arrêtés. Le premier en date du 27 AVRIL 1972 (J. O. du 28 MAI 1972, 15) fixe le protocole applicable aux essais pharmacologiques et toxicologiques des médicaments. Le second (17) en date du 26 JUIN 1972 (J. O. du 13 JUILLET 1972) est relatif au protocole applicable aux expertises analytiques des médicaments, tandis que le troisième arrêté (16) daté du 16 MAI 1972 (J. O. du 11 JUIN 1972) édicte le protocole applicable aux essais cliniques. Par ailleurs un arrêté du 30 MARS 1972 précise que c'est le Ministre qui "fixe par arrêté les protocoles déterminant les normes et méthodes applicables aux essais des médicaments".

Ces nouveaux protocoles reprennent l'essentiel des dispositions européennes : c'est ainsi que le protocole relatif aux essais pharmaco-toxicologiques se confond à peu près avec son homologue européen tandis que le protocole analytique présente quelques différences mineures ; au contraire le protocole clinique est nettement en retrait par rapport au texte européen.

Le protocole pharmaco-toxicologique ainsi retenu est divisé en deux chapitres qui sont communs aux deux types d'essais : le premier traite de la conduite des essais tandis que le second vise la présentation du rapport d'expertise. Après des considérations générales données par l'introduction le premier chapitre sus-cité traite de la conduite des essais toxicologiques en quatre rubriques : toxicité générale, toxicité foetale, examen de la fonction reproductrice et la cancérogénèse. Ensuite trois rubriques sont consacrées à la pharmacologie : pharmacodynamie, pharmacocinétique et médicaments à usage topique. Comme le texte qui a été retenu est pratiquement identique à celui du protocole européen, nous en préciserons le contenu dans la partie réservée aux dispositions européennes.

.../...

Certaines considérations générales figurant dans le protocole analytique de 1964 et reprises dans celui de 1972 méritent d'être soulignées, bien qu'elles ne soient pas exprimées dans le protocole pharmaco-toxicologique ; ces considérations permettent de voir dans quel esprit l'autorité administrative compétente concevait ces protocoles et les expertises subséquentes. En effet, le protocole est destiné à édicter des règles générales afin d'établir une certaine homogénéité dans les méthodes de travail de l'expert et dans la présentation du rapport : on a pu à ce sujet relever un certain souci de formalisme qui se manifeste dans le protocole analytique. Mais le plus important est que pour les rédacteurs du protocole, le rapport d'expertise n'a pas à obéir aux conditions de forme d'une expertise judiciaire ; le rapport constitue "essentiellement un jugement d'approbation des techniques de contrôle analytiques décrites et utilisées par le fabricant pour être appliquées dans toutes les fabrications au cours de la vie de la spécialité en cause" et plus loin il est rappelé "que s'agissant d'une vérification d'approbation, il ne peut exister de différences entre le protocole du fabricant et celui de l'expert".

A.3. LA SANCTION DES EXPERTISES

A.3.1. Les expertises et l'octroi de l'A. M. M.

La conclusion du travail des experts (comme celui du fabricant) réside dans l'octroi ou le refus du visa, et d'après l'article R 5135 (ex. R 5123) du C. S. P. "l'autorisation de mise sur le marché est accordée par le Ministre chargé de la Santé Publique. Avant de prendre sa décision, le Ministre peut ordonner toute mesure d'instruction qu'il juge nécessaire". Ce même article fixe la durée de l'instruction qui ne doit pas excéder 120 jours sauf prorogation exceptionnelle de 90 jours.

L'article suivant R 5136 précise dans quelles conditions le Ministre refuse l'autorisation de mise sur le marché, c'est à dire lorsque :

"- La documentation et les renseignements fournis à l'appui de la demande ne satisfont pas aux prescriptions de la présente section et, en particulier, à celles des articles R 5133 et R 5143,

- la spécialité est nocive dans les conditions normales d'emploi,

- l'intérêt thérapeutique fait défaut ou est insuffisamment justifié par le demandeur,

- la spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée,

- les moyens à mettre en oeuvre pour appliquer la méthode de fabrication et les procédés de contrôle ne sont pas de nature à garantir la qualité du produit au stade de la fabrication en série".

.../...

Ces nouvelles dispositions amèneront certainement quelques modifications dans le déroulement de l'instruction de la demande qui était auparavant réglée par l'Instruction Générale du 9 DECEMBRE 1960 non parue au J. O. et donc sans valeur réglementaire.

De cette procédure qui comporte environ 7 stades successifs, nous en retiendrons trois qui ont trait au rôle du rapporteur et à la Commission, car là sera apprécié le travail des experts. Nous avons vu précédemment les différents stades de la procédure que nous résumons rapidement :

a) Dépôt de la demande,
b) Transmission au Bureau du "Visa",
c) Transmission au rapporteur,
d) Instruction de la demande par le rapporteur,
e) Examen du rapport par le Chef du Service Central de la Pharmacie,
f) Examen par la commission,
g) Décision ministérielle.

A 3I.I. La charge du rapporteur

Dans la procédure d'instruction du visa, le rapporteur a vu sa mission définie par l'Instruction Générale de 1960. Tout d'abord le Chef du Service Central de la Pharmacie ou le Sous-Directeur désignait "sans délai" un rapporteur par voie de mention manuscrite sur le dossier de présentation. Le Ministre faisait établir une liste de rapporteurs sur la proposition du Chef du Service Central de la Pharmacie parmi les pharmaciens-inspecteurs de la Santé, les membres du personnel scientifique du Laboratoire National de la Santé Publique, exceptionnellement parmi les professeurs ou les maîtres de conférences des Facultés ou Ecoles de Médecine ou Pharmacie, chargés de mission d'inspection. Cette instruction prévoyait que :"le Chef du Service s'efforcera de spécialiser des rapporteurs ou tout au moins de confier au même rapporteur des produits similaires ou appartenant aux mêmes familles".

Quel était le rôle du rapporteur dans l'examen de la demande de visa ?

Le rapporteur devait s'assurer que les essais prescrits par le Code de la Santé Publique (R. 5119) avaient été effectués conformément aux règles posées par ce texte, c'est à dire :

. si les experts étaient régulièrement agréés,
. si les essais avaient été exécutés selon les conditions prévues à l'article R. 5120-2,
. si les rapports des experts comportaient toutes les indications et les opérations exigées par l'article R. 5119,
. si les protocoles prévus à l'article R. 5122 avaient été observés et rechercher, dans les cas contraires, les raisons avancées par les experts.

.../...

En principe les dossiers incomplets ayant été refoulés par le Bureau des Relations Publiques, le Rapporteur devait avoir en mains un dossier comportant toutes les pièces requises. Si tel n'était pas le cas, le rapporteur devait soumettre une proposition de rejet pur et simple de la demande. Il y avait donc en premier lieu un nouveau contrôle formel de la demande de visa.

En ce qui concernait les conditions de fond, l'Instruction de 1960 apportait les précisions suivantes : "le rapporteur doit ensuite rechercher s'il ressort des essais effectués et des conclusions de l'expertise que les conditions de fond posées par l'article L 601 sont remplies par le produit soumis à son examen. Sans qu'il soit possible de fixer, dans le cas d'une instruction administrative, les règles d'une recherche qui relève du domaine scientifique et technique, l'attention du rapporteur est appelée :

a) sur le caractère essentiel de la condition relative à l'innocuité : aucun doute raisonnable ne doit subsister sur ce point, compte tenu des constatations des experts et surtout de leurs conclusions;

b) sur la souplesse indispensable avec laquelle il convient d'entendre la notion d'intérêt thérapeutique, de manière à ne pas freiner tout progrès hors d'une impossible "doctrine officielle" ; il va de soi, cependant, que conformément à la volonté du législateur, les formules dépourvues de tout intérêt doivent être écartées. D'une manière très générale l'intérêt thérapeutique peut être considéré comme la qualité du médicament, qui, sans représenter nécessairement un progrès thérapeutique général, peut permettre aux cliniciens, dans certains cas d'espèces, d'améliorer l'évolution de la maladie ou de posséder une valeur préventive ou de diagnostic ;

c) sur l'importance de l'examen du dossier relatif aux conditions de fabrication et de contrôle annoncées par le fabricant. Il y a là une disposition entièrement nouvelle dont sont attendues des garanties importantes pour la Santé Publique (§ 5, chapitre 2 de l'Instruction Générale, -19).

Le rapport final du rapporteur comportait deux parties qui figuraient dans le dossier de présentation :

- Une note dans laquelle le rapporteur consignait ses observations,
- Un projet de décision ministérielle conforme aux conclusions du rapporteur (octroi du visa, rejet de la demande avec les motifs de refus clairement indiqués, mesures d'instructions).

Ainsi un seul rapporteur était donc chargé de vérifier et d'apprécier le travail d'au moins trois experts agréés, chaque expert étant agréé pour une spécialisation poussée, et cette charge du rapporteur pouvait paraître bien lourde. Dans l'appréciation de l'innocuité ou de l'intérêt thérapeutique, notions assez floues, une grande latitude était en pratique donnée au rapporteur et on peut se demander si ces appréciations pouvaient être homogènes. A moins que le rapporteur ne se contentait de signaler à la Commission les contradictions ou les inexactitudes relevées dans les rapports d'expertises, ce qui peut apparaître insuffisant.

.../...

Cette Instruction Générale du 9.12.1960, complétée par une instruction particulière relative aux rectifications de visas, ne concernait, au sens strict du terme, que les demandes d'octroi de visa. Or l'Ordonnance du 32.9.1967 a transformé le visa en autorisation de mise sur le marché mais n'a pas entraîné la rédaction d'une nouvelle Instruction pour les A.M.M.. En fait la mission du rapporteur n'a pas connu de grands changements entre 1967 et 1972. Le rapporteur devait simplement veiller aux nouvelles dispositions relatives à l'A.M.M. apportées par l'ordonnance précitée et le décret d'application du 4.12.1968.

Le décret du 21 NOVEMBRE 1972, complément très attendu de l'ordonnance de 1967, modifie considérablement les conditions d'octroi des A.M.M. et dans une certaine mesure l'instruction des demandes d'A.M.M.. C'est ainsi que l'article R 5134 (alinéa -d) prévoit que le Ministre peut "désigner des rapporteurs qui s'assurent de la régularité des demandes par rapport aux dispositions du présent code". Il semble acquis que désormais deux rapporteurs auront à connaître de la demande, l'un s'occupant de la partie proprement pharmaceutique et en particulier de l'aspect analytique, et l'autre étudiant le dossier clinique. Cette mesure nous apparaît heureuse en ce sens que la tâche du rapporteur sera allégée, mais aussi spécialisée. Néanmoins, il serait souhaitable que le rapporteur chargé du dossier clinique ait une qualification suffisante en pharmacologie clinique. Cette division du travail des rapporteurs devrait entraîner des études plus approfondies des dossiers, sans que pour cela les rapporteurs deviennent des Super-experts.

La formule "de la régularité de la demande" incluse dans le nouvel article R. 5134 évoqué plus haut est suffisamment vaste soit pour maintenir la procédure antérieure d'instruction soit pour permettre des aménagements à celle-ci. Comme par le passé le ou les rapporteurs devront s'assurer que les essais ont été effectués selon les règles posées par les nouveaux textes : agrément des experts (R 5118), essais réalisés selon les conditions prévues à l'article R 5119, contenus des rapports d'expertises (R 5125 et de R 5129 à R 5132), protocoles (R 5118).

Cependant la durée de l'instruction de la demande a été fixée à 120 jours, durée qui à titre exceptionnel peut être prorogée une fois de 90 jours (R 5135) : le traitement des dossiers sera ainsi plus rapide. Par ailleurs des procédures simplifiées permettront d'obtenir l'A.M.M. pour certaines catégories de médicaments, notamment ceux qui avaient reçu le visa NL, les spécialités correspondant à une préparation figurant à la Pharmacopée ou le Formulaire National et les rectifications mineures d'A.M.M..

En résumé la mission du rapporteur se retrouve allégée, mais plus spécialisée et elle doit être exécutée dans un délai très bref. Même répartie sur deux personnes, la charge de rapporteur n'en demeure pas moins lourde, car la Commission et par la suite le Chef du Service Central fondent leurs avis ou décisions sur les propositions du ou des rapporteurs. C'est pourquoi il nous paraît utile qu'une nouvelle Instruction soit rédigée à l'intention notamment des rapporteurs afin de guider leurs travaux et de permettre une homogénéité indispensable dans l'appréciation des dossiers.

.../...

A 31.2. La Commission

Au vu du rapport, le Chef du Service Central de la Pharmacie se prononce sur la suite à donner à la demande. De toute façon, aucune A.M.M. ne peut être accordée sans que l'affaire soit examinée par une Commission qui sous la présidence du Chef du Service Central comprend notamment trois collaborateurs de ce Chef et désignés par lui. Le Ministre de même que le Chef du Service Central peuvent déléguer toute personne compétente et choisie par chacun d'eux. Les rapporteurs qui présentent les dossiers à la Commission ont voix délibérative pour les affaires qu'ils ont examinées.

Après examen, la Commission peut :

- soit admettre les conclusions du rapporteur et émettre un Avis Favorable,

- soit rejeter les conclusions du rapporteur et émettre un Avis Défavorable.

Cet avis est motivé en vue d'une notification éventuelle au fabricant, mais le Chef du Service demeure libre de suivre cet avis ou de passer outre en exprimant un avis contraire à celui de la Commission ; il est vrai que dans ce dernier cas le Ministre ne manquerait pas d'être alerté par ces avis contradictoires.

Le Chef du Service Central, après avoir pris sa décision, transmet au Ministre le projet d'arrêté (et la motivation en cas de rejet ou d'ajournement) et le dossier de présentation sur lequel il a consigné son avis personnel. Le Ministre statue au vu de cet avis, et dans le cas favorable accorde l'A.M.M. sous la forme d'un arrêté ministériel notifié au fabricant et publié par extrait au Journal Officiel.

En conclusion le contrôle des expertises est réalisé essentiellement au niveau du rapporteur et de la Commission. Ce contrôle ou cette sanction des expertises ne revêt pas la forme d'une nouvelle ou d'une super-expertise ; les protocoles analytiques insistent bien sur le fait que le rapport d'expertise n'a pas à obéir aux règles usuelles de l'expertise judiciaire. La présence d'un seul rapporteur pour les trois catégories d'expertises a pu faire douter de la possibilité d'un examen approfondi des essais au niveau de l'Administration : dans ce système les conclusions des experts demeurent prépondérantes et les responsabilités de ces derniers s'en trouvent accrues, ce qui nous amène à considérer la responsabilité de ces derniers. Une dernière remarque avant de clore ce chapitre : l'agrément de la spécialité par la Sécurité Sociale, agrément qui se base sur des critères et scientifiques et économiques, constitue un nouvel examen et une sanction des expertises et il n'est pas rare de constater qu'une spécialité munie de l'A.M.M se voit refuser l'agrément de la Sécurité Sociale. Par ailleurs il est anormal que le rapporteur ne puisse présenter son dossier devant la Commission de Remboursement chargée d'inscrire la spécialité en cause sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux mais il semble qu'une prochaine évolution lui donnera cette possibilité.

.../...

Il est à noter que les critères retenus d'une part pour l'octroi de l'A.M.M. et d'autre part pour l'agrément par la S. S. ne sont pas les mêmes : dans le premier cas, il est demandé la preuve d'un intérêt thérapeutique (L. 601), dans le second on exige une efficacité, une "amélioration de la thérapeutique ou une économie dans le coût du traitement" (art. 3 du décret du 5 JUIN 1967, modifié le 13.5.1968 et le 4.12.1969).

A 3.2. La responsabilité des Experts

L'Expert se trouve par rapport au fabricant dans la situation d'un mandataire (COUSTOU, 76) et il est tenu d'accomplir le mandat tant qu'il en demeure chargé et répond des dommages-intérêts qui pourraient résulter de son inexécution.

Pour mettre en cause une telle responsabilité (prise dans son sens général), il faut la réunion de trois éléments ou conditions :

- il faut tout d'abord que l'expert ait commis une faute,

- il faut qu'il y ait préjudice au détriment du client de l'expert,

- il faut un rapport de cause à effet entre la faute et le dommage.

A32.1. La responsabilité envers le fabricant

Dans l'accomplissement de la mission, l'expert peut commettre un certain nombre de fautes : retard dans l'établissement du rapport, faute commise dans la fixation du programme des essais, faute commise dans l'établissement des rapports, manquement au secret professionnel, détournement des recherches effectuées pour le compte du fabricant, etc...

Si une telle faute peut être prouvée, le fabricant peut se voir reconnaître un droit à réparation, mais la preuve d'une telle faute est malaisée à établir et dépend en grande mesure de la spécialisation de l'expert. En effet l'expert analyste est tenu à une obligation de résultats, tandis que les experts pharmacologues-toxicologues et cliniciens ne sont, eux, que tenus à une obligation de moyens ; et à ces derniers, il est difficile de reprocher une faute lourde.

A.32.2. Responsabilité envers des tiers

Elle est différente selon qu'il s'agit de personnes faisant l'objet d'une expérimentation clinique ou d'utilisateurs de médicaments.

En ce qui concerne la responsabilité des experts vis à vis des personnes sur lesquelles sont pratiquées des expérimentations cliniques, la jurisprudence française a dégagé un certain nombre de principes qui ne seront pas évoqués ici car ils sortent

.../...

du cadre de notre étude. Il est cependant un point qui pourrait être soutenu, à savoir que l'expert clinicien pourrait éventuellement se retourner contre ses collègues toxico-pharmacologues ou même analystes : or l'article R 122 stipule bien que "les experts cliniciens doivent exiger de nouveaux essais analytiques ou pharmaco-toxicologiques, s'ils s'estiment insuffisamment éclairés par les renseignements fournis. En cas de refus du fabricant, ils doivent interrompre l'expertise". Mais combien d'experts cliniciens useront de cette faculté définie par l'article R 5122, même s'ils ont lu attentivement, comme les textes l'exigent, les rapports analytiques et toxico-pharmacologiques. De toute façon, il ne leur est pas possible de se retourner contre leurs collègues de ces deux disciplines.

La responsabilité des experts vis à vis des utilisateurs du médicament a été invoquée devant un tribunal ayant à connaître de l'affaire STALINON, et l'on sait que ce tribunal a rejeté les prétentions du fabricant (COUSTOU, p. 144, 76).

Evidemment il se pourrait que par négligence ou par erreur l'expert n'attire pas l'attention du fabricant sur le caractère instable ou dangereux du médicament, et que cette omission lui permette d'obtenir indûment l'A.M.M. En cas d'accident le fabricant pourrait se retourner contre l'expert. Mais entre les tiers et l'expert s'interpose la personne du fabricant ; les tiers sont seulement fondés à invoquer la responsabilité du fabricant, car le fabricant est "le maître d'oeuvre" du produit et c'est lui "qui doit assumer la responsabilité des accidents occasionnés par sa spécialité, parce que c'est à lui seul, finalement qu'il revient d'apprécier les risques et les profits susceptibles de résulter de l'exploitation du médicament" (COUSTOU, 76).

A32.3. Responsabilité envers l'Administration

Certains auteurs (Pr. CHEYMOL, cité par COUSTOU, 76) ont pu douter du caractère de mandataire attribué à l'expert et avancer, à l'appui, les obligations qui lient l'expert et le fabricant. Ces obligations sont l'expression du contrôle exercé par l'Administration sur les experts et les expertises ; elles sont connues : le respect des protocoles d'essais, le choix de l'expert sur des listes "ad hoc", et surtout le caractère obligatoire des expertises. Aussi les experts peuvent apparaître non plus comme des mandataires du fabricant mais bien comme des auxiliaires de l'Administration, et finalement être responsables vis à vis de celle-ci.

Cependant il n'est pas possible de "déduire du caractère obligatoire des expertises la nature administrative de ces opérations" (COUSTOU, 76), même si ce contrôle paraît strict. Il suffit de citer comme exemple les contrats d'assurances automobiles obligatoires et conclus avec des compagnies d'assurances agréées par le Ministre des Finances : ce sont néanmoins

.../...

des conventions de droit privé et non de droit administratif. C'est pourquoi la majorité des auteurs (COUSTOU, 76) considèrent que les expertises constituent une opération de droit privé : l'expert est le mandataire du seul fabricant et il n'est responsable que devant celui-ci.

o

o o

.../...

B. ALLEMAGNE

B.1. Historique

B1.1. Introduction

La législation pharmaceutique allemande se caractérise par l'ancienneté de certains textes et par une complexité qu'expliquent l'histoire et la structure politique de ce pays. Le texte de base est l'ordonnance impériale du 22 OCTOBRE 1901 (Kaiserliche Verordnung) mais celle-ci n'a pas prévu une réglementation de la spécialité pharmaceutique. Il y a eu ensuite la loi du 15 JUILLET 1929 sur les sérums et les vaccins et la loi du 10 DECEMBRE 1930 sur les stupéfiants (Opiumgesetz).

Le décret du 11 FEVRIER 1943 introduisit la première réglementation relative aux spécialités. A la chute du régime national-socialiste ce décret entraîna l'instauration d'une période très confuse où l'on voyait par exemple à HAMBOURG le service de Santé effectuer des contrôles et imposer une demande d'autorisation que le fabricant pouvait parfaitement refuser en invoquant la loi dite "Grundgesetz". Les raisons de cette situation absolument anarchique ont été exposées dans l'avant-propos.

BI.2. La situation en 1959

Elle se présente de la façon suivante; d'après JOULIA (101) deux types de contrôle sont prévus pour les essais et le contrôle des spécialités :

- Contrôle officiel : il existe dans certains Laender. A BERLIN, une spécialité nouvelle doit être analysée par un expert pharmacologue ; après avis des Instituts de Contrôle et d'Analyse, le dossier est transmis au Secrétaire à la Santé (Senator Für Gesundheitswesen) auquel il appartient d'accorder l'autorisation.

- Contrôle par les organismes privés : c'est ainsi que l'A.B.D.A. (Arbeitsgmeinschaft der Berufsvertretungen Deutscher Apotheker) et le Deutsches Arzneiprüfungs-Institut (à München) effectuent des contrôles pour lutter contre les fabrications douteuses.

B1.3. Les Lois Fédérales de 1960 et 1962

En JUIN 1958, la Cour Constitutionnelle de Karlsruhe, statuant sur la constitutionnalité d'une intervention de l'Administration, émet un "Avis sur la Pharmacie" dans lequel elle réclame une réglementation cohérente. Une série de textes vient alors combler les lacunes : ce sont les textes fédéraux des 29 et 30 AOUT 1960 (Gesezt ueber der Apothekerwesen), la loi sur les médicaments du 16 MAI 1961, la loi du 23 JUIN 1964 (publiée le 27) modifiant la précédente, la loi du 11 JUILLET 1965.

.../...

Quels sont les points importants concernant le régime des autorisations et les essais toxico-pharmacologiques ?

B.2. Les autorisations et les essais

B.2.1. L'enregistrement [illegible]

Il faut un enregistrement : le fabricant dépose auprès d'un Office une déclaration contenant les renseignements habituels sur son produit : nom, raison sociale de la firme, composition, formule détaillée, etc... Cet office, organisme fédéral dépendant du Ministère de la Santé et créé par le décret du 29 JANVIER 1962, vérifie que les conditions de forme sont bien remplies et que la déclaration comporte les mentions requises. En particulier la déclaration doit donner le compte-rendu des essais pharmacologiques et cliniques. Si ces conditions sont remplies, l'Office doit enregistrer le produit et communiquer au fabricant le numéro d'enregistrement qui lui est attribué. Mais l'Office n'a aucun pouvoir d'appréciation et il n'est pas prévu l'intervention d'experts.

Si la spécialité contient "des substances dont l'efficacité n'est pas connue d'une façon générale", la loi de 1964 impose au fabricant l'obligation de donner le compte-rendu des essais pharmacologiques et cliniques, les expérimentations médicales et les résultats obtenus ainsi que le nom et l'adresse des expérimentateurs. La Directive du 2 JUIN 1971 précise "qu'il soit (dans ce cas) garanti que le médicament ne pourra être délivré que sur ordonnance médicale ou dentaire, que le fabricant soit mis dans l'obligation de mentionner dans une note jointe à l'emballage que, pour des domaines donnés, nommément désignés, il n'existe pas d'informations suffisantes sur le médicament ; le cas échéant, il devrait être imposé l'obligation de ne délivrer le médicament qu'à des hôpitaux".

B2.2. La nature de l'enregistrement et la Directive du 2 JUIN 1971

Il faut bien remarquer qu'il ne s'agit que d'une formalité administrative valable 5 ans et renouvelable par période quinquennale sur demande du fabricant. Aucun contrôle de l'efficacité thérapeutique n'est prévu : la responsabilité pèse sur le seul fabricant.

Il existe quelques cas particuliers :

. En ce qui concerne les sérums et vaccins, il faut une autorisation de fabrication particulière qui n'est accordée qu'à une personne compétente ayant les titres de pharmacien, chimiste, biologiste avec une pratique suffisante (3 ans dans le domaine de la sérologie, microbiologie) et lorsque l'entreprise dispose de locaux et de matériels suffisants.

.../...

. Les spécialités fabriquées dans une officine mais vendues par d'autres officines sont soumises à déclaration ;

- les spécialités fabriquées par un industriel pour le compte de plusieurs officines doivent être déclarées ;

- les spécialités fabriquées et vendues dans une seule officine ne sont pas soumises à la déclaration.

Ainsi un certain nombre de spécialités échappent à tout contrôle et celles qui sont soumises à déclaration ne sont examinées que d'une manière formelle : il n'y a pas d'experts et d'expertises. Du reste, les Allemands sont opposés au système français d'expertises.

La situation a quelque peu évolué depuis la Directive sur le Contrôle des Médicaments du 2 JUIN 1971. S'il n'y a pas d'expertises au sens propre du terme, l'Office Fédéral peut exiger pour l'enregistrement que la spécialité soit contrôlée en conformité de cette Directive : les essais doivent suivre, désormais ce qui constitue un protocole d'essais. Cette Directive a été élaborée par le Comité Consultatif pour la Sécurité des médicaments auprès du Ministre Fédéral de la Jeunesse, de la Famille et de la Santé : ce Comité s'est très largement inspiré du projet de Directive de la Commission des Communautés Economiques Européennes du 12 FEVRIER 1970. Comme le souligne le Ministre Fédéral Kaete STROBEL, "la Directive (allemande) est publiée sous réserve des modifications qui résulteraient d'une décision du Conseil des Communautés Européennes en cette matière". Le Comité a jugé bon d'ajouter les recommandations de la Fédération Mondiale des Médecins relatives à la réalisation des essais cliniques. Nous n'insisterons pas davantage sur cette Directive allemande car elle est en fait la traduction de son homologue européen.

B.3. Conclusion

L'évolution de la législation pharmaceutique allemande se caractérise par deux tendances :

- une tendance à l'unité : par l'édiction de lois fédérales valables sur tout le territoire fédéral, la création d'un Ministère Fédéral de la Santé indépendant et d'organismes spécialisés à vocation fédérale ;

- la seconde tendance est "une intervention croissante du législateur dans le domaine peu réglementé de la fabrication industrielle (JOULIA, 101)". Cette intervention peut paraître à nous français bien timide et l'on peut constater l'absence totale d'expertises et d'experts. Les Allemands sont très attachés à la libre entreprise, au régime de grande liberté dans

.../...

lequel vit l'industrie pharmaceutique allemande. Beaucoup d'allemands dont Herr HAUSEN (in "Der Markenartikel, cité par JOULIA, 101) craignent que l'enregistrement ne conduise au contrôle administratif de l'efficacité thérapeutique du type de la Food and Drug Administration américaine, et ils rappellent que le visa français n'a pas pu empêcher l'affaire Stalinon. C'est pourquoi les thèses françaises et allemandes s'opposent fréquemment dans les instances internationales et plus précisément sur le problème de la reconnaissance quasi automatique mutuelle des autorisations de mise sur le marché.

o

o o

C. ITALIE

La législation italienne présente la particularité d'avoir été la première en Europe à se préoccuper des spécialités pharmaceutiques par la loi du 7 AOUT 1925 et le décret d'application du 3 MARS 1927. Le grand texte de base de cette législation fut le décret royal dit "Texte Unique des Lois Sanitaires" du 27 JUILLET 1934 qui réalisa une codification des textes antérieurs. Ce "Texte Unique" a été modifié par les lois du 1er MAI 1941 et du 7 NOVEMBRE 1942 ainsi que par le décret du 30 SEPTEMBRE 1938. Des circulaires, dont celle du 30 MARS 1967, l'autre du 27 OCTOBRE 1972 donnent aux médecins administratifs des provinces des précisions sur les pièces qui doivent figurer dans le dossier de demande d'enregistrement, notamment celles relatives aux essais toxicologiques.

C.1. Enregistrement d'une spécialité (GALEN, JOULIA, 92, 101)

Cette demande doit être adressée au Ministère de la Santé selon les normes contenues dans les articles 13, 14 et 15 du réglement approuvé par le R.D. du 3.3.1927 . Elle doit indiquer le nom et l'adresse de la société sollicitant l'enregistrement, la dénomination du produit, la forme pharmaceutique, la contenance du modèle destiné à la vente, la composition centésimale (principes actifs, excipients, conservateurs, correcteurs de goût), le délai de péremption. Il y a lieu également de résumer les indications thérapeutiques, les contre-indications éventuelles, la posologie qui découlent des travaux des experts cliniciens.

A cette demande doit être joint un dossier technique qui précise la dénomination du produit, le mode de préparation, le contrôle des matières premières et des produits finis.

.../...

Le dossier de demande comprend en plus un dossier pharmacodynamique qui est en général le rapport établi par un Institut de Pharmacologie d'une Faculté de Médecine Italienne. Ce rapport indique la formule du produit, ses propriétés pharmacodynamiques, et les conclusions. Une expertise toxicologique doit être jointe à ce travail.

Enfin le fabricant doit fournir un dossier clinique aussi complet que possible et dont l'exécution est en principe confiée à une clinique universitaire italienne. Le Ministère de la Santé Publique exige que ce travail porte sur 40 cas au moins et soit accompagné d'une documentation originale ou de photocopies ainsi que de toutes les publications ayant paru sur le produit.

Le dossier de demande d'enregistrement déposé complet subit un premier examen de la part des bureaux techniques du Ministère et ensuite d'une Commission Ministérielle composée principalement d'universitaires ayant une connaissance particulière dans les différents domaines de la chimie, la biochimie, la pharmacie, la pharmacologie, la clinique. L'Institut Supérieur d'Hygiène peut être amené à entreprendre un contrôle sur des échantillons de la spécialité.

Au vu des différents avis qui lui parviennent, le Ministre peut soit procéder à l'enregistrement de la spécialité, soit refuser l'enregistrement sollicité, auquel cas il est tenu de consulter au préalable le Conseil Supérieur de la Santé. Cet enregistrement peut être refusé notamment si la documentation est insuffisante, si la valeur du produit n'est pas démontrée de façon satisfaisante. De même l'enregistrement peut être suspendu lorsque le produit s'est révélé nuisible dans son emploi.

C.2. Les circulaires du 30 MARS 1967 et du 27 OCTOBRE 1972 et les essais toxico-pharmacologiques

C.2.1. La circulaire du 30 MARS 1967 (20)

La première circulaire émanant de la Direction Générale du Service Pharmaceutique du Ministère de la Santé Publique, datée du 30 MARS 1967, donne aux médecins administratifs des provinces des instructions complémentaires relatives aux demandes d'enregistrement. Elle introduit de nouvelles exigences et donne une "esquisse" de protocole à respecter. Nous en extrayons les points intéressant les essais toxico-pharmacologiques.

C'est ainsi que les fabricants qui font procéder à des expérimentations pharmacologiques, toxicologiques, ou cliniques sont tenus d'indiquer la quantité des lots destinés aux expérimentations, les données analytiques relatives à ces lots et échantillons et de conserver de chaque lot un nombre suffisant de "témoins" qui doivent être convenablement scellés et tenus à la disposition du Ministère de la Santé avec leurs certificats d'analyse.

.../...

Les expérimentations pharmacologiques et toxicologiques sont en principe confiées aux Instituts Universitaires Italiens. Elles peuvent toutefois être entreprises dans les laboratoires du fabricant à condition :

a) que le responsable de la recherche soit de préférence "libero docente" (professeur ayant un titre académique lui permettant d'enseigner à titre privé dans les universités et autres Instituts Supérieurs) en pharmacologie ou physiologie humaine (ou en pharmacologie ou toxicologie ou pathologie générale pour les expertises exclusivement toxicologiques). De toute façon ce responsable doit posséder toutes les qualités requises "attestées notamment par l'ensemble de ses publications et de ses activités scientifiques déployées au cours d'une période d'exercice de l'activité expérimentale d'au moins cinq ans" (Circulaire de 1967). Point important et en opposition avec la législation française : ce responsable doit être "au service de la firme à plein temps et en tant que titulaire d'un emploi stable".

b) que les laboratoires soient pourvus de locaux idoines, équipements, appareillages, services et personnels adéquats au type d'expérimentation à effectuer ;

c) "tous les documents importants se rapportant à l'expérimentation (procès-verbaux, tracés, préparations histologiques, etc...) même s'ils comportent des divergences à l'égard des conclusions du rapport soient identifiés et classés. Ils devront être conservés pendant une période de cinq ans après l'introduction dans le commerce de spécialités pharmaceutiques auxquelles ils se rapporteront de manière à permettre à tout moment les vérifications du Ministère de la Santé Publique".

Les conditions prévues par les alinéas (a) et (b) (Circulaire de 1967) sont vérifiées par le Ministère de la Santé Publique sur la base de pièces justificatives avancées par le fabricant et les expérimentateurs.

Les rapports des expérimentateurs doivent décrire de manière détaillée la méthologie utilisée pour ces expérimentations ; ils donnent de plus l'analyse des résultats et les conclusions des recherches. A ce sujet "les expérimentateurs sont tenus de formuler un jugement critique sur la validité du produit sur la base des données scientifiques en leur possession ainsi que sur l'opportunité et les avantages de leur introduction dans la thérapeutique". A titre d'information et de récapitulation la fiche A sera utilisée pour les rapports pharmacologiques.

La bibliographie doit être de toute façon d'un caractère important et accessible sans omettre la "bibliographie contradictoire" (publications défavorables ou critiques). Dans le cas où les principes actifs sont très connus, soit isolemment, soit en association, soit qu'il s'agisse d'une reformulation de ces principes actifs, la bibliographie toujours exhaustive peut se substituer en partie ou totalement aux expérimentations toxico-pharmacologiques. Cependant, le Ministère se réserve le

.../...

droit de demander à la firme pharmaceutique des essais expérimentaux ou cliniques en remplacement ou à titre de complément des documents envoyés.

Deux autres points à signaler : tout d'abord les responsables de la recherche clinique doivent prendre connaissance des rapports pharmaco-toxicologiques avant de commencer leurs propres expérimentations. Ensuite les décisions négatives de la Commission Ministérielles sont motivées et communiquées à la firme intéressée qui peut présenter ses observations dans un délai strict de 50 jours, et ces observations devront être soumises au Conseil Supérieur d'Hygiène avant la décision finale.

C2.2 La Circulaire du 27 OCTOBRE 1972 (21)

Elle précise le contenu du rapport pharmaco-toxicologique en s'inspirant de la proposition de Directive Européenne. En fait, il s'agit pratiquement de la traduction de cette proposition avec ses différents paragraphes (introduction, toxicité aiguë, toxicité aiguë et chronique, toxicité foetale, etc...). Nous ne nous y attardons pas, puisque nous retrouverons ce même texte dans la partie consacrée aux dispositions européennes.

C.3. Conclusion

Ainsi le Ministère garde un droit de regard et d'appréciation non négligeable sur les expertises. Cependant ces essais ne possèdent pas le caractère systématique des expertises françaises (en FRANCE, au contraire il n'est pas admis que la bibliographie tienne intégralement lieu et place des expérimentations même pour des produits très connus). D'autre part les essais peuvent être entrepris dans les laboratoires de recherche du fabricant, lorsque ces laboratoires et les responsables des recherches ont été en quelque sorte "agréés" par le Ministère à la suite d'inspections des locaux et d'examen des titres scientifiques obtenus par les responsables. C'est une solution que les autorités françaises viennent de rejeter puisque les experts français n'ont plus le droit d'effectuer des expertises pour le compte des fabricants dont ils seraient les salariés.

La souplesse apparente du système italien ne se justifie que par un contrôle discret sans doute, mais efficace sur les experts et les expertises : seul un examen sur place peut donner une réponse satisfaisante.

o

o o

.../...

D. LE BENELUX

D.1. BELGIQUE

La législation pharmaceutique belge a subi une évolution comparable à la notre. Elle a défini le monopole du pharmacien, le commerce des substances vénéneuses, mais a reconnu tardivement la spécialité et les activités de l'industrie pharmaceutique. Il faut souligner l'extrême importance de l'arrêté du 31 MAI 1885 qui fonde la responsabilité du pharmacien de l'officine en ces termes : "tous les objets qui forment l'approvisionnement du pharmacien, tant ceux qu'il achète en gros que ceux qu'il se procure chez d'autres pharmaciens ou qu'il prépare lui-même, doivent avoir la qualité requise. L'excuse d'avoir été ou induit ou trompé en erreur par d'autres n'est pas admise". La responsabilité du pharmacien apparaît donc exceptionnellement étendue et explique en grande partie l'originalité du système belge : en effet "la Belgique est un des rares pays à concevoir de façon totale un contrôle pharmaceutique aux trois niveaux : contrôle par l'Etat, contrôle par l'industriel et contrôle par le pharmacien d'officine tant pour les matières premières que pour les produits spécialisés" (JOULIA, 101).

La spécialité a commencé à être réglementée par l'arrêté royal du 12 JUIN 1953 organisant le contrôle et la préparation des antibiotiques, ensuite par l'arrêté du 20 AOUT 1955 sur la fabrication, la préparation et le commerce en gros de médicaments. L'arrêté du 6 JUIN 1960 a refondu à nouveau la législation de la spécialité pharmaceutique : à la naissance du Marché Commun un enregistrement de la spécialité était nécessaire, mais il n'y avait pas d'intervention d'experts et donc pas d'expertises. Le législateur attachait alors plus d'importance au lieu de fabrication qu'au contrôle strict de la spécialité.

De 1960 à 1969, les dispositions légales et réglementaires en la matière ont subi plusieurs modifications nécessitées d'une part par le souci d'assurer la mise sur le marché de médicaments présentant des garanties suffisantes de sécurité et d'efficacité (Arrêté Royal du 20.11.1962) et d'autre part par le souci d'aligner les dispositions légales sur celles arrêtées par la Directive Européenne du 26 JANVIER 1965 que le Gouvernement Belge s'est engagé à appliquer (Arrêtés Royaux des 10.10. 1966 et du 3.7.1969) (HUYGUES). C'est ainsi que par l'arrêté royal du 10 JUILLET 1969 on voit apparaître des experts dont la mission est très particulière. Enfin le 18 OCTOBRE 1972 les trois pays constituant le BENELUX ont adopté un accord extrêmement important qui instaure une réglementation commune des autorisations de mise sur le marché valable dans l'ensemble des trois pays. Pour la commodité de l'exposé nous étudierons les dispositions de 1969 qui demeurent valables dans le territoire belge et nous renvoyons l'étude de l'accord BENELUX après la rubrique consacrée aux PAYS-BAS.

.../...

D1.1. Enregistrement de la spécialité

D11.1. Champ d'application de la procédure

C'est une procédure obligatoire, valable pour une période de cinq ans et renouvelable à l'expiration de ce délai ou pour chaque modification qualitative, quantitative ou de dénomination de la spécialité (Arrêté du 9 JUILLET 1969, art. 10, 5).

Les médicaments qui doivent faire l'objet de cette formalité sont définis par l'article 1°, 1° § de la loi du 25 MARS 1964 : "toute drogue, substance, préparation ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives, qu'elle soit destinée à la médecine humaine ou vétérinaire". Sont exclus de cette procédure les médicaments préparés par le pharmacien dans son officine, pour autant qu'ils ne soient délivrés que par lui, au détail et sans publicité. Par contre l'enregistrement peut être rendu applicable aux objets et matières présentées comme possédant des propriétés curatives ou préventives ou remplissant dans l'art de guérir des fonctions curatives ou préventives (article 1°, 2 §, loi du 25 MARS 1964).

D11.2. Le dossier d'enregistrement

La demande d'enregistrement doit être rédigée sur des formules établies par l'Inspection de la Pharmacie. Cette demande doit comporter outre les renseignements habituels (raison sociale du fabricant, composition qualitative et quantitative, indications et contre-indications, etc...) :

- "les résultats de tous les essais effectués ainsi que les méthodes utilisées au point de vue pharmacologique, toxicologique, clinique, et s'il y a lieu physico-chimique, biologique ou microbiologique".

Ces essais doivent aboutir à préciser et à étayer les indications thérapeutiques, les modes d'administration, les précautions à prendre lors de l'administration, les doses usuelles pour les différents types de patients auxquels le médicament est destiné, les contre-indications et les effets secondaires.

"Toutefois la présentation des résultats peut être remplacée par la production d'une documentation bibliographique lorsqu'il s'agit :

a) d'un médicament déjà expérimenté d'une manière suffisante à l'étranger. Lorsque les effets secondaires ne figurent pas dans cette documentation, le demandeur est tenu de produire des études relatives à ce produit.

b) d'un médicament dont la composition en principes actifs est identique, analogue ou similaire à celle d'un médicament enregistré et présenté sous la même forme pharmaceutique.

.../...

c) d'un médicament renfermant des composants connus non encore associés dans un but thérapeutique. Le demandeur est cependant tenu de produire les études relatives à l'association de ces composants, (Article 2 de l'arrêté du 3 JUILLET 1969, 5)".

D11.3. La Commission d'enregistrement

Dès la réception du dossier de demande d'enregistrement le Ministre de la Santé Publique et de la Famille transmet cette demande à un organisme consultatif, la Commission des Médicaments, dont il sollicite l'avis et qui présente beaucoup d'analogies avec l'ancien Comité Technique Français et la Commission des Essais.

Cette Commission est composée d'un président, d'un président suppléant, de 12 membres effectifs, de 12 membres suppléants, de trois membres de droit (fonctionnaires de l'administration de la santé) et d'un nombre variable d'experts siégeant en qualité de membres adjoints. Les membres effectifs et suppléants sont choisis en raison de leur qualification en toxicologie, en pharmacodynamie, en médecine clinique, en analyse des médicaments, en pharmacie galénique ou en médecine vétérinaire.

La Commission doit donner son avis dans les quatre mois qui suivent la réception du dossier : ce délai peut, dans certains cas, être prolongé de trois mois. Lorsque la demande concerne des vaccins ou des sérums, le Ministre recueille au préalable l'avis du Conseil Supérieur de l'Hygiène Publique, avis qui doit être donné dans les deux mois et versé au dossier transmis à la Commission des Médicaments.

Structurée pour que les différentes facettes des dossiers puissent être examinées de façon approfondie, la Commission est composée de différentes sections spécialisées qui ont pour compétence :

- la première : les questions toxicologiques et pharmacologiques,
- la seconde : les questions cliniques,
- la troisième : les questions d'analyse,
- la quatrième : les questions toxicologiques, pharmacologiques et cliniques des médicaments destinés à la médecine vétérinaire,
- et la dernière : les questions contentieuses.

D'ailleurs d'autres sections ou groupes de travail peuvent être créés.

Les experts, qui ont fait leur apparition légale avec l'arrêté royal du 3 JUILLET 1969 (5) , sont nommés par le Ministre sur proposition de la Commission et ils participent aux séances des groupes de travail évoqués plus haut et pour lesquels ils sont désignés par la Commission.

.../...

Un bureau, composé du président de la Commission et du président de chacun des groupes de travail précités, règle l'activité de la Commission. C'est lui qui reçoit les dossiers et les oriente vers les différents groupes de travail qu'il juge nécessaire de consulter. C'est lui qui reçoit les rapports rédigés par les groupes de travail consultés et qui, sur la base des conclusions qui y sont données, formule un projet d'avis définitif soumis à l'appréciation de la Commission Plénière. C'est lui enfin qui, lorsqu'un avis défavorable est émis par la Commission Plénière, entend le demandeur, examine ou fait examiner par un ou des groupes de travail les arguments apportés contre l'avis émis.

D11.4. L'enregistrement

L'avis définitif est alors soumis au Ministre de la Santé Publique et de la Famille qui prend la décision finale. Dans le cas favorable l'enregistrement est accordé au demandeur ; il est valable cinq ans, renouvelable par période quinquenale. Mais il est bien précisé que "l'enregistrement ne vaut pas reconnaissance de la conformité du médicament aux lois et aux réglements sur les médicaments" (art. 8, chapitre 2, arrêté du 3 JUILLET 1969, 5).

Par ailleurs cet enregistrement pourra être suspendu ou retiré lorsqu'il s'avère que les renseignements figurant au dossier sont inexacts, ou lorsque le médicament est frappé d'une mesure d'interdiction ou de suspension (art. 7 et 8 de la loi du 25 MARS 1964), ces dernières mesures étant prises lorsque les effets du médicament sont insuffisants ou lorsque celui-ci se révèle nocif ou inefficace.

D1.2. Les "Experts Belges" et les expertises

D12.1. La mission des experts belges

Le fonctionnement de la Commission des Médicaments et le travail des experts appellent quelques remarques. Tout d'abord le délai imparti aux groupes de travail est de soixante jours renouvelable une fois. Il existe, il est vrai, une exception à cette règle : "dans le cas où les renseignements complémentaires sont requis du demandeur, l'écoulement du délai imparti à la Commission par l'article 5 est suspendu depuis la date de la demande de renseignements jusqu'à la date de réception de ceux-ci" (art. 18, § 3, arrêté royal du 3 JUILLET 1969). Ce cas mis à part, le délai de soixante jours montre bien que les experts belges ont une mission différente de celle de leurs collègues français : ils n'ont pas comme ces derniers à présenter des justifications d'essais sous la forme d'expertises. La tâche des experts réside dans l'examen des résultats des essais effectués en vue de la demande d'enregistrement du médicament, et le fabricant est simplement tenu, comme dans l'ancien visa français, d'apporter des justifications propres à assurer l'efficacité du produit et l'absence de nocivité.

Tout ceci nous a été confirmé par Monsieur HUYGHES,

.../...

Inspecteur Général de la Pharmacie Belge; notamment en ce qui concerne les essais toxicologiques et pharmacologiques ; "les reglements ne précisent pas les exigences auxquelles les promoteurs de médicaments ont à satisfaire, ni les essais précis qu'ils ont à produire pour pouvoir introduire de nouveaux médicaments. Il en est de même d'ailleurs des essais cliniques.

Aucun protocole d'essai n'a été établi ni par l'Administration, ni par la Commission belge des Médicaments.

L'initiative de l'expérimentation est donc laissée à l'industriel qui peut s'adresser aux experts de son choix, nationaux ou étrangers, en leur demandant d'effectuer les investigations les plus adéquates et les plus susceptibles de fournir, en égard à l'état d'avancement de la science, la meilleure démonstration de la sécurité d'emploi d'une part, de l'efficacité thérapeutique d'autre part.

Pour répondre à ces objectifs, les spécialistes consultés savent qu'ils peuvent utilement s'inspirer des directives données par l'Organisation Mondiale de la Santé dans les brochures qu'elle a éditées sous les titres :

. "Principes applicables à l'étude pré-clinique de l'innocuité des médicaments",

. "Principes applicables à la recherche des effets tératogènes éventuels des médicaments",

. "Principes applicables à l'épreuve et à l'appréciation de la cancérogénicité des médicaments",

. "Evaluation et recherche des effets mutagènes des médicaments",

. "Principes applicables à l'évaluation clinique des médicaments".

C'est ainsi en s'inspirant de cela que la Commission des Médicaments appréciera les dossiers toxico-pharmacologiques et cliniques qui lui seront soumis". (HUYGHES)

La réponse est donc nette : pas d'experts ni d'expertises au sens où nous l'entendons en FRANCE, et pas de protocoles d'essais. Les seuls experts officiels sont des personnalités scientifiques qui expriment leurs avis sur les justifications d'essais présentées par le fabricant : ils réalisent donc le contrôle des expertises mais ne les exécutent pas, ce qui n'exclue pas les autres possibilités de contrôle. En effet il n'est guère possible de passer sous silence le Service de Contrôle des Médicaments de l'Association Pharmaceutique Belge, laboratoire agréé par le Ministre de la Santé et qui a pour mandat de la part des pharmaciens d'officine d'assurer le contrôle des spécialités. Ce service effectue des contrôles à la demande des industriels ou des analyses qu'il exécute à titre "d'expertises" : une fois l'analyse faite ou l'essai demandé réalisé,

.../...

le Chef du Service rédige le protocole et se prononce sur la conformité, soit seul, soit avec l'aide du directeur, soit encore après avoir pris contact avec les pharmaciens d'industrie responsables.

D12.2. Présentation du dossier

Le fabricant doit indiquer dans son dossier de demande d'enregistrement les résultats des essais toxico-pharmacologiques. Pour cela il est tenu d'utiliser les Formules E4 et E6 établies par l'Inspection de la Pharmacie, ainsi que l'exige la Circulaire n° 35 du 21 AOUT 1969, circulaire émanant de l'Administration de l'Hygiène Publique (Inspection de la Pharmacie, -6).

Doivent être précisés :

- l'identité et la qualité des expérimentateurs,
- la date à laquelle a été terminée l'expérimentation,
- le titre et la référence exacte des revues qui ont éventuellement publié les résultats,
- les essais qui ont été effectués.

Il faut donc reprendre sur les formules E4 et E6 le plan suivi par l'expert pour éprouver le médicament soumis à l'enregistrement.

Par exemple :

a) Essais toxicologiques

Toxicité aiguë : préciser la voie d'administration et les types d'animaux ayant servis aux expériences ;

Toxicité subaiguë : idem avec en plus la durée d'administration ;

Toxicité chronique : idem ;

Tératogénèse : préciser les espèces animales sur lesquelles l'expérience a porté.

b) Essais pharmacologiques

. Enumérer les différents systèmes sur lesquels les effets du médicament ont été éprouvés et énoncer chaque fois les essais effectués ;

. Enoncer aussi les essais qui ont été éventuellement effectués au sujet de la bio-transformation du médicament dans l'organisme.

.../...

Lorsque l'expérimentation est remplacée par une documentation bibliographique, il faudra préciser :

- le titre de l'article, le nom de son auteur, la référence exacte de la revue dans laquelle a été faite la publication.

D1.3. Conclusion

S'il existe des experts dans la procédure belge d'enregistrement des spécialités, leur mission diffère, et de beaucoup, de celle de leurs collègues français. Elle se rapprocherait plutôt de celle des "experts néerlandais". Elle n'est pas définie par des exigences légales précises (expertises analytiques, toxicologiques, pharmacologiques et cliniques) et il n'existe pas de protocoles d'essais à respecter. La Commission des Médicaments présente des analogies avec le Comité Technique français et la Commission des Essais : comme cette dernière, elle a la faculté de désigner les essais à exécuter et elle peut assurer une certaine coordination des travaux. Il n'en demeure pas moins que l'intérêt du fabricant est de déposer les justifications les meilleures et les plus complètes.

La situation va sensiblement évoluer depuis les très importantes décisions du Comité des Ministres de l'Union Economique BENELUX, décisions prises le 18 OCTOBRE 1972. La première de ces trois décisions met sur pied un Groupe de Travail Ministériel de la Santé Publique, la seconde vise une harmonisation des législations en matière de spécialités pharmaceutiques et de médicaments préparés à l'avance à usage humain, mis ou destinés à être mis sur le marché des trois pays, et enfin la dernière décision institue un Service Commun BENELUX d'enregistrement des médicaments, amorce d'une Commission Européenne d'Enregistrement des médicaments. Nous reviendrons plus en détail sur ces décisions au terme de la rubrique consacrée aux PAYS-BAS.

Les règles exposées ci-dessus demeurent valables :

- d'une part pour tous les médicaments vendus exclusivement dans le territoire belge, la procédure BENELUX ne concernant que les produits vendus simultanément dans les trois pays,

- d'autre part "les produits qui ont été enregistrés dans chacun des trois pays du BENELUX à la date du 1er JANVIER 1973 ainsi que ceux qui dans ces trois pays seraient enregistrés entre le 1er JANVIER 1973 et le 1er JANVIER 1974, peuvent rester sur le marché de chacun des trois pays tels qu'ils ont été enregistrés jusqu'à ce qu'une décision soit prise sur la demande d'autorisation visée à l'article 3 (de cette décision). Cependant aux dernières nouvelles, la date limite pour le dépôt des demandes d'enregistrement BENELUX concernant les spécialités vendues dans les trois pays et qui était initialement fixée au 1er JUILLET 1973 a été repoussée au 1er JANVIER 1974.

.../...

D.2. LUXEMBOURG

Ce pays possède une industrie pharmaceutique très réduite : il s'agit plutôt et essentiellement d'une activité d'importation. Ce fut la loi du 26 MAI 1956 qui fixa pour la première fois les conditions exigées pour la commercialisation des spécialités.

L'article 13 de cette loi prévoit la création d'une "Commission d'experts à nommer par le Ministre de la Santé Publique qui comprend en dehors des membres médecins et pharmaciens, un délégué du Ministre ayant dans ses attributions la Sécurité Sociale. Cette Commission a pour mission générale de surveiller l'exécution des conditions de la présente loi relative aux importations : elle donne un avis motivé sur les demandes d'autorisation et les propositions de retrait d'autorisation".

En fait l'examen d'une demande d'autorisation se fait uniquement sur pièces du dossier qui doit comprendre un certificat de contrôle du gouvernement du pays dans lequel ce produit a été fabriqué.

D.3. PAYS-BAS

La législation pharmaceutique de ce pays n'a reconnu que très tardivement la spécialité par la loi-cadre du 7 JUILLET 1958. Auparavant la situation était fort confuse : la dernière loi en matière de pharmacie remontait au 1er JUIN 1865 et elle ignorait totalement la spécialité. Une organisation privée professionnelle (la "P.H.C. : Pharmaceutische Handels Conventie") remédiait à la carence du législateur. Cette "Convention" édictait une réglementation privée établie et respectée par tous les intéressés ; elle dressait notamment la liste des spécialités, dite liste U.A. ("uits lintend apotheek"), spécialités qui ne pouvaient être vendues que par les pharmaciens adhérents à l'Union, et la liste des spécialités pouvant être vendues par les pharmaciens et les droguistes. Un autre caractère original de la pharmacie hollandaise réside dans le fait que, de tous les pays de la C.E.E., la Hollande est le seul où les préparations magistrales l'emportent sur les spécialités ; d'ailleurs les médecins sont officieusement invités par les organismes de Sécurité Sociale à éviter de prescrire les spécialités.

.../...

La situation a sensiblement évolué depuis la loi-cadre du 7 JUILLET 1956, complétée par la loi du 1er DECEMBRE 1963, rendant obligatoire l'enregistrement des spécialités. Le décret du 16 JUILLET 1963 donne de nouvelles précisions sur la fabrication et la vente des spécialités pharmaceutiques. De plus un Laboratoire d'Etat, le "Riksinstitut voor Geneesmiddelenonderzoek", (R.I.G.D.) est chargé de leur contrôle.

D.3.1. Enregistrement de la spécialité

D.31.1. La procédure à suivre

Le fabricant qui désire faire inscrire sa spécialité dans le "Registre" adresse au "Collège d'agrément des spécialités" une demande accompagnée des renseignements habituels sur son produit. Le Collège répond par un accusé de réception précisant le numéro sous lequel la spécialité sera inscrite si l'enregistrement n'est pas refusé.

Le Collège procède à l'examen du dossier qui lui est soumis, étudie si les justifications avancées par le fabricant suffisent à démontrer l'innocuité et l'efficacité du produit, peut au besoin exiger des renseignements plus détaillés de la part du fabricant.

Le Collège inscrit la spécialité dans le Registre dans les 150 jours qui suivent la date de réception de la demande, si les conditions requises sont satisfaites, et il notifie l'enregistrement sans délai au requérant, au Ministre et à l'Inspection de la Pharmacie. L'enregistrement ne peut être refusé qu'après audition du requérant, celui-ci, lorsqu'il se fera en personne ou par procuration à cet effet, peut se faire assister par des experts.

D.31.2. Le Collège d'agrément des spécialités

En vertu de la loi "sur l'approvisionnement des spécialités" (STAATSBLAD, 1958, n° 408) les spécialités pharmaceutiques ne peuvent être lancées sur le marché sans avoir été au préalable enregistrées par le Collège d'Agrément des Spécialités, institué par l'article 29 de la loi précitée (23).

a) Composition

Ce collège comprend dix sept membres nommés par le Ministre de la Santé, dont notamment des médecins spécialistes de médecine interne, des pharmaciens et des médecins pharmacologues, (d'après les documents communiqués par le Dr C.A. TEIJGELER, Inspecteur en Chef de la Santé Publique pour les Médicaments).

.../...

Le législateur a voulu attribuer à ce Collège une "tâche purement scientifique" (d'après la Note sur le Collège d'agrément). Les experts qui siègent dans ce Collège "doivent être absolument impartiaux". Les membres du Collège qui remplissent une fonction se rapportant au contrôle de l'Etat n'ont qu'une voix consultative.

b) Méthodes de travail

Le Collège a sa mission définie par l'article 3 de la loi du 28 JUILLET 1958. Il inscrit les spécialités "dont on peut raisonnablement supposer qu'elles possèdent l'effet préconisé, qu'elles ne sont pas nuisibles à la Santé dans l'usage conformément à la prescription sur l'emballage" (art. 3, alinéa 1). C'est ce Collège qui est chargé d'apprécier les justifications du fabricant, et pour cela il a créé en son sein une Commission fixe dont la tâche est de préparer les décisions à prendre.

Cette Commission entreprend l'étude préparatoire de toutes les demandes d'inscription sur les quatre éléments essentiels à savoir : "l'aspect chimique et pharmaceutique, l'aspect pharmacologique et toxicologique, l'aspect clinique et l'aspect technique (emballage et étiquetage)". Cette commission comprend, outre les personnalités élues du Collège, des collaborateurs de l'Institut National de la Santé Publique, de l'Institut National pour l'analyse des médicaments et de l'Inspection Générale des médicaments.

En ce qui concerne l'appréciation d'une demande d'enregistrement, le Collège est tenu d'observer "les critères retenus par la loi", c'est à dire ceux indiqués par la loi de 1958 et les exigences définies dans le décret du 16 JUILLET 1963. C'est au requérant qu'il revient de démontrer au Collège que sa spécialité satisfait aux exigences précitées : le Collège est chargé d'apprécier si cette démonstration est satisfaisante.

Cette appréciation tient compte "des normes scientifiques et objectives", et ces normes sont ajustées régulièrement aux progrès de la science correspondants, entre autres par des contacts avec des experts n'appartenant pas au Collège ou avec des institutions telles que la F.D.A. américaine ou le Committee on the Safety of Medicines anglais.

Si le médicament est très connu tant par son action que par ses composants, le requérant peut présenter une documentation simplifiée. S'il s'agit par contre de substances peu connues, il devra apporter une documentation aussi complète que possible, et "les résultats d'expérimentation pharmacologiques sur des animaux devront justifier les prévisions sur la valeur thérapeutique que le médicament peut avoir sur l'homme, tandis que les résultats de l'examen toxicologique des animaux d'épreuve devront faire connaître la nocivité potentielle du médicament" (d'après la Note sur le Collège d'agrément). De plus le Collège est habilité à faire effectuer toutes les analyses qu'il juge nécessaires à l'accomplissement de sa tâche (art. 22 du décret du 16 JUILLET 1963) dans des institutions prévues à cet effet et notamment au Laboratoire d'Etat (R.I.G.D.).

.../...

Le fabricant ou le requérant doit utiliser, pour la présentation de son dossier, des formulaires établis par le Collège, et il peut se référer à la "Directive concernant la présentation des données pour une demande d'inscription d'une spécialité pharmaceutique dans le registre des spécialités pharmaceutiques".

D.3.2. La "Directive et les expertises toxico-pharmacologiques

Cette directive n'a aucune valeur réglementaire. Elle ne "doit pas être prise comme une série d'exigences telles que toutes les demandes doivent y satisfaire strictement et qu'on ne peut s'en écarter dans la pratique". Le Collège se réserve le droit, dans l'appréciation des demandes d'enregistrement, de s'écarter de cette directive aussi bien dans les cas particuliers qu'en général. Il ne s'agit donc pas d'un protocole officiel mais d'une série de recommandations dont le fabricant peut s'inspirer. Elle comprend les annexes ou chapitres suivants :

- Annexe A : composition quantitative et qualitative,
- Annexe B : instructions concernant la fabrication,
- Annexe C1: instructions concernant l'analyse des spécialités pharmaceutiques,
- Annexe C2: exigences analytiques,
- Annexe D : conservation,
- Annexe E et F : données sur l'examen pharmaco-toxicologique, thérapeutique expérimentale et clinico-pharmacologique.

Nous reproduisons ici le contenu des annexes E et F : "En rédigeant cette partie de la directive, on est parti de l'idée qu'il n'était pas souhaitable de donner des instructions détaillées pour ces examens. Ceux-ci, en effet, dépendent en grande partie de la nature du nouveau médicament. Il faut donc considérer les instructions données ci-dessous, qui ne comportent pas de détails, comme un aperçu des divers points auxquels il faut prêter attention lors [illegible] nouvelle [illegible] ...

D.32.1. Examen Pharmacologique

Pour l'examen pharmacologique les points suivants auront dû être pris en considération, ce qui ressortira des éléments fournis ou des explications :

- Un examen de l'action pharmacologique du médicament ;

- Un examen du mécanisme d'action sur lequel l'effet thérapeutique est basé ;

- Un examen de la résorption (non seulement par la voie prescrite pour le nouveau médicament, mais aussi pour d'autres voies si cela peut avoir quelque importance pour l'appréciation de la demande), la bio-transformation et l'excrétion chez plus d'une espèce d'animal d'épreuve ;

.../...

- Un examen par lequel il a été vérifié si l'action pharmacologique change après usage prolongé si le produit est destiné à un usage prolongé ;

- Une comparaison de l'activité du nouveau produit avec celle d'une préparation connue ayant une activité analogue ;

- Une étude par laquelle il a été vérifié si, par suite de l'emploi du produit avec d'autres médicaments, il n'apparaît pas de modification de l'activité pharmacologique, dans le cas où le produit est destiné d'une façon générale à être employé avec d'autres médicaments.

D.32.2. Examen de la toxicité aiguë

Pour cet examen les points suivants auront dû être pris en considération, ce qui ressortira des éléments fournis ou des explications :

. la détermination des D.L. 50 % pour différents modes d'application employés, les D.L. 50 % comparées si possible à celles d'un médicament connu qui a une activité analogue ;

. l'inclinaison des droites de régression des expérimentations des D.L. 50 % et le degré de précision de 95 % de la D.L. 50 % ;

. les symptômes et les effets pathologiques qui ont été observés chez les animaux durant les expérimentations de D.L. 50 % aussi bien chez ceux qui sont morts que chez ceux qui ont survécu ;

. un examen visant à observer si l'administration concomitante d'autres médicaments peut changer la D.L. 50 % du nouveau produit dans le cas où il s'agit d'un produit destiné d'une manière générale à être administré avec d'autres médicaments.

D.32.3. Examen de la toxicité chronique et semi-chronique

Pour cet examen les points suivants auront dû être pris en considération, ce qui ressortira des éléments fournis ou des explications :

= l'examen de toxicité, ainsi que les données sur la sensibilité des animaux d'épreuve utilisés ;

= les doses administrées, qui doivent être telles que les plus élevées provoquent des troubles (éventuellement la mort) des animaux d'épreuve ;

= si le nouveau produit est destiné à être employé avec d'autres médicaments, il faudra déterminer les changements apportés à la toxicité par le fait de l'emploi simultané ;

.../...

= l'examen de la toxicité chronique doit comprendre une enquête sur l'influence possible du produit sur la reproduction ;

= un examen anatomique et pathologique des animaux d'épreuve à effectuer après les essais de toxicité chronique ;

= un examen pour contrôler s'il existe des différences dans les réactions au produit entre les espèces différentes d'animaux d'épreuve.

La durée des épreuves devra être déterminée par la nature du nouveau produit".

D3.3. Conclusion

Si nous nous sommes étendus sur la procédure hollandaise d'enregistrement, c'est pour montrer la différence assez considérable entre la mission assignée à l'expert hollandais, membre du Collège d'agrément, et celle de son collègue français. L'expert hollandais apprécie sur dossier si la demande d'enregistrement est recevable et surtout si les justifications apportées par le fabricant sont satisfaisantes, mais il n'exécute pas lui-même les essais. Par contre l'expert français, lui, réalise les essais demandés, donne des conclusions sur la valeur du produit mais ne se prononce pas pour ou contre l'octroi du visa.

Le Docteur SAMSOM, Directeur en Chef Adjoint de la Santé Publique pour les médicaments, nous a donné quelques précisions sur le système hollandais : "Les essais pharmacologiques et toxicologiques sont effectués sous la responsabilité directe du fabricant. Les exigences réglementaires sont énumérées dans la Note d'Informations pour les demandes d'inscription... En outre les précisions apportées par la Directive "Normes et Protocoles" sont d'application informelle.

En ce qui concerne vos questions se référant aux conditions dans lesquelles les essais sont effectués, les expérimentateurs, etc..., je vous fais remarquer que, vu le nombre annuel restreint des demandes d'enregistrement de nouveaux médicaments (environ 225), nous n'avons pas formalisé un cadre administratif concernant les exigences à poser aux établissements de recherche, aux qualifications professionnelles des chercheurs, etc... La plupart des noms sont bien connus d'une part par l'étude générale de la littérature scientifique, d'autre part par connaissance personnelle. En cas de doute motivé des informations sont demandées ou bien au fabricant, ou bien aux administrations nationales. Cependant les difficultés de ce genre ne se posent que rarement.

En ce qui concerne les qualifications des experts jugeant des dossiers techniques dans les différents domaines, ils sont recrutés selon leur réputation professionnelle".

.../...

C'est la situation telle qu'elle existait au 1er JANVIER 1973. Or, et nous y avons fait allusion à plusieurs reprises, un accord a été signé le 18 OCTOBRE 1972 par les pays membres du BENELUX : il vise l'harmonisation des législations en matière d'autorisation de mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques et l'établissement d'un Service Commun d'Enregistrement BENELUX. Cependant aucune date précise n'a été fixée pour la mise en vigueur de cette nouvelle procédure dont nous allons indiquer les points principaux, car il s'agit là d'un événement très important qui préfigure une éventuelle Commission Européenne des autorisations de mise sur le marché.

- - - -

D.4. L'accord BENELUX (du 18 OCTOBRE 1972)

Les trois décisions du Conseil des Ministres ont pour objet :

- l'institution d'un groupe de travail ministériel de Santé Publique,
- l'harmonisation des législations en matière de spécialités pharmaceutiques et de médicaments préparés à l'avance mis ou destinés à être mis sur le marché des trois pays,
- l'institution d'un Service Commun BENELUX d'Enregistrement des médicaments.

De ces dispositions nous ne retenons que les points qui intéressent notre propos, et qui sont exposés dans le Règlement publié en annexe de la "décision sur l'harmonisation".

D4.1. L'autorisation de mise sur le marché

Il est tout d'abord rappelé que (art. 20) "aucune spécialité ne peut être mise sur le marché du territoire des trois pays du BENELUX sans autorisation. Celle-ci est délivrée par les autorités compétentes des pays du BENELUX sur avis favorable du Service Commun d'Enregistrement des Médicaments". Donc les médicaments qui ne seraient commercialisés que dans un ou deux de ces pays ne sont pas concernés par cette mesure et relèvent des réglementations nationales respectives.

Le responsable de la mise sur le marché produit en quatre exemplaires une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de l'autorité compétente de l'Etat membre où il est établi (art. 21). Cette demande comporte, outre les renseignements habituels sur la spécialité, les résultats des essais physico-chimiques, biologiques, pharmacologiques, toxicologiques, cliniques et ce dans une langue acceptable par le Service Commun. Toutefois une documentation bibliographique complète peut tenir lieu et place des résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques lorsqu'il s'agit :

.../...

" i) d'un médicament déjà exploité ayant été expérimenté d'une manière suffisante sur l'homme pour que ses effets, y compris les effets secondaires, soient déjà connus et figurent dans la documentation bibliographique,

" ii) d'un médicament nouveau dont la composition en principes actifs est identique à celle d'un médicament déjà connu et exploité,

"iii) d'un médicament nouveau renfermant uniquement des composants connus, déjà associés en proportion comparable dans les médicaments et suffisamment expérimentés et déjà exploités",

ou encore lorsqu'il s'agit d'un médicament nouveau renfermant des composants connus mais qui n'ont pas encore été associés dans un but thérapeutique.

De plus, "si le demandeur n'est pas fabricant ou importateur, il devra fournir les modalités contractuelles qui le lient avec le fabricant en ce qui concerne les garanties de conformité du médicament avec les renseignements contenus dans le dossier d'enregistrement".

L'autorité compétente nationale examine si le dossier est complet et recevable sinon elle réclame les pièces manquantes. Lorsque le dossier est réputé complet, un exemplaire est transmis dans les 8 jours au Secrétariat du Service Commun qui pourra réclamer du requérant par l'intermédiaire de l'autorité compétente nationale "tous les éléments complémentaires pour garantir la qualité, la conformité, l'efficacité thérapeutique et/ou l'innocuité du médicament dans les conditions normales d'emploi" (art. 23). L'instruction du dossier ne doit pas excéder 120 jours, sauf prorogation exceptionnelle de 90 jours.

Le Service Commun transmet un avis favorable ou non sur la demande à l'autorité compétente nationale qui seule est habilitée à accorder l'autorisation. Cette autorisation est valable 5 ans et renouvelable sur la demande du titulaire.

Cette autorisation peut être refusée s'il apparaît notamment :

"a) que le médicament est nocif dans les conditions normales d'emploi,

b) que l'effet thérapeutique préconisé fait défaut ou est insuffisamment justifié par le demandeur" (art. 29)

En cas de refus, l'intéressé peut adresser à l'autorité compétente un "mémoire contenant les moyens qu'il fait valoir contre cette décision" (art. 32). Ce recours est transmis à un groupe de travail ministériel de la Santé Publique qui prend une décision à ce sujet après audition ou convocation de l'intéressé. Toutefois, ce recours n'est pas suspensif dans les conditions visées aux articles 29 et 30 (insuffisances du dossier ou suspension de l'autorisation). Ajoutons pour terminer que

.../...

toute modification apportée à la composition ou la fabrication du médicament doit faire l'objet d'une nouvelle demande d'autorisation, autorisation qui sera éventuellement accordée par l'autorité compétente sur proposition du Service Commun.

D.4. 2. Le Service Commun BENELUX d'enregistrement des Médicaments

D42.1. Composition

Ce service, dont le siège est fixé à BRUXELLES, se compose d'un Secrétariat, d'un Bureau, d'un Comité.

Le Bureau est formé (art. 4, Décision du Comité des Ministres M(72), 22) des chefs des inspections de la pharmacie des trois pays ou de leurs suppléants. Ces personnalités peuvent se faire assister par un ou plusieurs membres du Comité ou par tout autre expert qu'ils jugent nécessaires.

Le Comité est composé des membres du Bureau et de dix-huit membres dont :

- six pharmacologues-toxicologues,
- six médecins cliniciens,
- six analystes pharmaciens,
- ainsi que de dix-huit membres suppléants choisis dans la même spécialité que les membres effectifs et nommés pour un tiers par chacun des Ministres des trois pays ayant la Santé Publique dans ses attributions. Leur mandat a une durée de six ans au plus ; il est renouvelable. Tout membre effectif dans l'impossibilité d'assister à une séance se fait remplacer par son suppléant.

Les décisions de ce comité sont acquises par vote et le "dossier est admis lorsque la majorité des membres dans chaque délégation vote en sa faveur ainsi que la majorité dans chacun des trois groupes représentés, à savoir les pharmacologues-toxicologues, les médecins cliniciens et les analystes pharmaciens" (art. 5, 7).

D.42.2. Le fonctionnement

L'article 7 du Règlement annexé à la Décision (M -72- 21) précise le fonctionnement du système. Nous le citons intégralement : "Le Secrétariat vérifie si les dossiers comportent tous les renseignements visés à l'article 21 du Règlement annexé à la Décision du Comité des Ministres de ce jour, (M -72- 21), et les transmet au Bureau dans les huit jours de leur réception.

Le bureau prend position dans les dix jours de la réception de la demande et suivant le cas :

1° le Bureau transmet directement le dossier et les renseignements au Comité avec un avis favorable ou défavorable ;

.../...

a) Le Comité accepte les conclusions du Bureau et rend son avis,

ou

b) Le Comité rejette les conclusions du Bureau et consulte un ou plusieurs experts s'il l'estime nécessaire ; lorsque ces experts ne sont pas membres du Comité, ils doivent figurer sur une liste à arrêter par le Bureau,

ou

2° le Bureau transmet directement le dossier et les renseignements à un ou plusieurs experts ou membres rapporteurs.

Lorsque le Comité estime qu'il y a lieu de s'assurer des effets thérapeutiques ou de toute autre caractéristique du médicament soumis à l'examen, c'est le Bureau qui est habilité à faire procéder à des essais cliniques, à des analyses et à toute autre étude.

Le Bureau peut aussi ordonner une enquête complémentaire, désigner une ou plusieurs personnes chargées d'effectuer celle-ci et fixer le délai dans lequel elles doivent déposer leurs conclusions.

Les experts remettent leurs rapports au Bureau dans les soixante jours de la réception des documents.

Le Bureau dans les dix jours de la réception du dernier rapport demandé soumet au Comité un projet d'avis concluant à l'acceptation ou au rejet de la demande.

Si le Comité n'accepte pas les conclusions du Bureau, il rédige un avis séance tenante".

L'avis définitif est donc transmis à l'autorité compétente nationale qui prend la décision finale comme nous l'avons indiqué plus haut.

D4.3. Conclusion

Si de nombreux points de cette procédure sont communs à la HOLLANDE et à la BELGIQUE, on constate une prédominance des thèses belges et l'on peut considérer que le système retenu à l'échelon du BENELUX est une extension de celui qui règne en BELGIQUE.

Les experts qui font partie du Comité ou du Bureau se prononcent sur dossier : ils n'exécutent pas les essais mais ils peuvent recommander éventuellement des mesures d'instructions complémentaires qui seront décidées soit par le Bureau, soit par le Comité. Il peut être fait appel à des "experts" ne faisant pas partie du Comité ou du Bureau, c'est à dire des personnalités scientifiques qui sont amenés à exprimer leur avis. Mais il faut

.../...

bien dire qu'aucune précision n'est donnée sur la nature et les modalités de ces "expertises", pas plus du reste sur le contenu des justifications que doivent présenter les fabricants, ni sur les protocoles ou normes officielles. Ce sont donc les exigences actuellement en vigueur dans les pays membres qui seront prises en considération.

Ainsi s'ébauche et s'amorce une Commission Supra-Nationale pour les autorisations de mise sur le marché des médicaments, tout au moins à l'échelon du BENELUX, et, ce qui est très important, l'expression d'une volonté communautaire dans ce domaine de la part des pays membres de la C.E.E.. Cependant au sein de la C.E.E., l'unanimité est loin d'être réalisée et la FRANCE est très hostile à cette perspective.

1 .2. Les nouveaux membres de la C.E.E. et les projets européens

12.1. Les nouveaux membres de la C.E.E.

A. ANGLETERRE

Jusqu'à une date très récente aucune loi n'exigeait de visa officiel pour une spécialité pharmaceutique. Tout fabricant avait la possibilité de mettre librement sur le marché un médicament, mais il prenait l'entière responsabilité des divers contrôles chimiques, biologiques, toxicologiques, cliniques, etc... Toutefois certaines catégories de médicaments faisaient l'objet de réglementations particulières : c'était notamment le cas des produits toxiques, des stupéfiants ("Dangerous drugs"), des substances radioactives, des produits divers en général d'origine biologique et dénommés "Therapeutic Substances" (antibiotiques injectables, vaccins, sérums, produits microbiens, insuline, curarisants, produits dérivés du sang humain).

Le drame de la Thalidomide qui a sévèrement frappé ce pays a été à l'origine du "Voluntary Scheme" qui instituait un contrôle officiel. Un "Committee on the Safety of Drugs" a été créé et tous les médicaments devaient lui être présentés à partir du 1er JANVIER 1964. Ce comité appelé aussi "Dunlop Committee" comprenait trois commissions qui vérifiaient respectivement la toxicité, les essais cliniques et l'efficacité thérapeutique, les effets secondaires. Désormais aucun médicament ne peut être mis en vente sans l'avis du Comité à qui il appartient de décider si le médicament a été suffisamment expérimenté et s'il peut être en conséquence commercialisé ou au contraire s'il y a lieu de poursuivre l'expérimentation. Mais à cette époque les fabricants soumettaient à la Commission leurs médicaments mais sans aucune obligation légale.

Il a fallu attendre la fin de 1967 pour que fût entreprise une réforme de la législation pharmaceutique du ROYAUME-UNI et deux événements furent à l'origine de cette réforme : il

.../...

s'agit de la publication du Rapport SAINSBURY et celle du Livre Blanc. La Commission SAINSBURY nommée par le gouvernement était chargée d'étudier les relations entre l'industrie pharmaceutique et le Service National de Santé (le N.H.S.), l'équivalent de notre Sécurité Sociale. Le Livre Blanc a été publié par les soins du Ministère de la Santé et il recommandait une refonte de la législation pharmaceutique.(57, 84).

Comme le Livre Blanc, le Rapport SAINSBURY propose la création d'une Commission chargée du contrôle des médicaments depuis le stade des matières premières jusqu'à la délivrance au malade. Au sein de cette commission doivent être regroupés divers organismes tels que la Commission de la Pharmacopée, la Commission sur l'Innocuité des Médicaments (Dunlop Committee) et la Commission de classification des médicaments.

Après consultation des intéressés dont notamment la Société de Pharmacie de GRANDE-BRETAGNE fut promulgué le "Médicines Act. 1968" qui constitue actuellement la base de la législation des médicaments en GRANDE-BRETAGNE. Divers textes et en particulier les "Médicines Regulations 1971" sont venus la compléter. Les Ministres de la Santé (Department of Health and Social Security) et de l'Agriculture sont les autorités compétentes du ROYAUME-UNI chargées de faire appliquer les nouvelles dispositions. La Commission des Médicaments est représentative de tous les intéressés en présence, c'est à dire des médecins, des vétérinaires, des pharmaciens, des chimistes et des industriels ; ses 14 membres sont nommés par les Ministres responsables et remplacés tous les 4 ans. Enfin la Commission a la faculté de créer des groupes de travail spécialisés.

A.1. Le régime des autorisations

A1.1. Définition

La loi de 1968 commence par définir le médicament ou plus exactement le produit médicamenteux ("médecinal product") comme : "une substance ou un article fabriqué, fourni, importé ou exporté en vue de l'administration à des êtres humains ou à des animaux, dans un but médicamenteux, c'est à dire dans un des buts suivants :

- le traitement ou la prévention des maladies,
- le diagnostic des maladies ou la détermination de l'existence, du degré ou de l'étendue d'un état physiologique,
- la contraception,
- l'induction de l'anesthésie,
- empêcher ou modifier le cours d'une fonction physiologique de façon permanente ou temporaire, en le bloquant, en la réduisant, en l'augmentant ou en l'accélérant ou bien encore en l'affectant de toute autre manière (Section 2, § 1 et 2)". De plus la définition englobe

.../...

les composants utilisés pour la préparation de su[illegible] médicaments destinés à être administrés de la même façon, s'ils sont utilisés dans une pharmacie ou dans un hôpital ou par un médecin, dentiste, vétérinaire ou dans une herboristerie.

Cependant [illegible] précise comme c'est le cas [illegible].

A1.2. L'autorisation de production

Depuis le 1er JUILLET 1971 aucun médicament ne peut être vendu dans le ROYAUME-UNI sans que la personne responsable n'ait obtenu au préalable une "autorisation de production" ("product licence"). Cette personne responsable est selon les cas la personne qui fait la commande du produit intéressé et pour qui le produit est fabriqué, ou la personne qui fabrique elle-même le produit c'est à dire le fabricant.

Schématiquement, la procédure se déroule en deux temps :

a) Un certificat idoine permet la réalisation des essais cliniques ;

b) Une fois terminés ces essais cliniques, la personne responsable dépose une demande d'autorisation de production.

a) - Quand le fabricant a terminé la mise au point de son médicament (études physico-chimiques et galéniques) et qu'il désire passer au stade des essais cliniques, il choisit alors librement un ou des experts cliniciens. Mais cet expert clinicien doit être titulaire d'un certificat d'essais cliniques délivré par le Ministre de la Santé. Un même certificat peut du reste concerner plusieurs médecins.

La demande de [illegible] essais cliniques est appuyée par un dossier indiquant [illegible] :

. Une description très détaillée [illegible], le mode de fabrication et de conditionnement, [illegible] du contrôle de qualité, la stabilité connue, les indications thérapeutiques et les voies d'administration ;

. Les rapports des études expérimentales et biologiques (pharmacologie et toxicologie) ;

. Les rapports [illegible] cliniques déjà pratiqués et de tout autre étude de nature à affirmer l'innocuité, la qualité ou l'efficacité du médicament. La demande indique les grandes lignes des protocoles prévus pour les essais cliniques, ainsi que les noms, adresses et titres des expérimentateurs.

b) - Quand les essais cliniques sont terminés, le fabricant dépose auprès des autorités compétentes un nouveau dossier qui lui permettra dans le cas favorable d'obtenir "l'autorisation de fabrication" ("product licence"). Ce dossier doit comporter tous

.../...

les résultats des essais cliniques et toutes les informations nouvelles concernant le produit. Bien qu'ils ne soient pas strictement tenus de les suivre, les Ministres de Tutelle (Santé Publique et Agriculture) tiennent compte des avis et des recommandations de la Commission des Médicaments avant d'accorder ou de refuser l'autorisation. Le fabricant a toujours la possibilité de venir défendre son dossier devant la Commission ou les groupes de travail spécialisés.

Pour les médicaments vétérinaires un certificat d'essais sur les animaux remplace le certificat d'essais cliniques. Ces deux types de certificats sont valables et sont liés à la personne de l'expert qui en est titulaire et qui conduit les essais.

Les autorisations de production sont valables cinq ans et renouvelables. Enfin pour assurer la mise en place du système, des mesures transitoires ont été prévues notamment sous la forme des autorisations et des certificats dit de "droit".

Ainsi les seuls experts "officiels" sont des cliniciens : il n'existe pas à proprement parler d'experts toxico-pharmacologues. Les essais toxico-pharmacologiques sont entièrement à la charge du fabricant à qui il est demandé de fournir les renseignements les plus précis sur son produit, comme nous allons le voir.

A.2. Les Données Toxico-Pharmacologiques

En vue de l'autorisation de production, la personne responsable ci-dessus définie produit un dossier comprenant :

- Une note récapitulative (nom du fabricant, forme pharmaceutique, etc...),

- [illegible] :

  . à la "chimie et à la pharmacie",
  . aux études expérimentales et biologiques,
  . aux essais cliniques.

Il n'existe pas de conditions impératives quant à la présentation matérielle des documents, mais il est "recommandé" dans la plus grande tradition britannique de respecter les "notes" relatives aux demandes d'autorisation ("notes on applications for product licence").

Par ailleurs la demande de certificat d'essais cliniques doit comporter les mêmes renseignements toxico-pharmacologiques que pour l'autorisation de production. Aussi les précisions qui vont suivre et que donne le "Medicines Act 1968" (MAL 2, june 1971) intéressent les deux types de demande en ce qui concerne le contenu des rapports des essais expérimentaux et biologiques (32, 33, 34).

.../...

A2.1. Pharmacologie

Les méthodes de screening pharmacologiques varient suivant le type de produit à expertiser, mais le but des investigations est de définir un type d'activité pharmacologique : pour cela on utilisera des modèles expérimentaux variés pour chaque système physiologique majeur.

Les résultats ne seront pas reportés d'après l'espèce individuelle, mais regroupés comme suit :

"1.1. Actions relevant de l'emploi thérapeutique proposé (par exemple l'activité immunologique, l'activité chimiothérapeutique, etc...) ;

1.2. Les autres résultats s'ils sont appropriés ;

1.3. Les autres actions démontrées dans le programme du screening :

13.1. Le système nerveux central,
13.2. Le système nerveux autonome,
13.3. Le système cardio-vasculaire,
13.4. Le système respiratoire,
13.5. Le système gastro-intestinal,
13.6. Les autres systèmes éventuels.

1.4. Interactions avec d'autres produits".

A2.2. "Pharmacocinétique"

Le but de ces essais est d'établir le type et la durée de l'absorption, la distribution et l'élimination des principes actifs et des métabolites importants chez l'animal et les volontaires humains, chez qui de telles études peuvent être obtenus. On décrira la distribution d'un traceur radio-actif (n'importe lequel) qui sera utilisé dans ces études.

A2.3. Toxicologie animale

On reportera les résultats dans l'ordre des espèces animales suivantes : la souris, le rat, le hamster, le cobaye, le lapin, le chat, le chien, le singe, les autres animaux.

Il est essentiel que soient donnés tous les détails des études faites et les conclusions tirées des résultats originaux. Les rapports des toxicologues, pathologistes, tératologistes donneront les interprétations de ces études à la lumière de leurs disciplines respectives, et les faits observés dans les lots d'animaux utilisés.

.../...

A23.1. Etudes à dose unique (toxicité aiguë, D.L. 50 %)

On donnera toutes les informations sur :

- le nombre d'animaux,
- les méthodes d'administration du produit,
- le régime donné,
- le nombre d'animaux morts dans chaque groupe et la nature de la mort éventuellement observée, à la fois toutes les 24 H et par période de 7 jours,
- toutes les découvertes faites à l'autopsie,
- les méthodes d'analyse statistique utilisées pour déterminer la D.L. 50 %.

Les détails ci-dessus seront donnés pour tous les animaux utilisés et pour chaque voie d'administration.

A.23.2. Etudes à doses répétées

Il est essentiel d'apporter le plus de détails possible. La drogue étudiée sera administrée à l'animal par la voie d'administration prévue chez l'homme. On utilisera trois doses différentes, afin de proposer des doses "cliniques" chez l'homme et ainsi que pour les études à doses uniques. Ces études porteront au moins sur deux espèces animales dont l'une n'appartenant pas à l'ordre des rongeurs. On donnera toutes les informations sur :

. les espèces animales utilisées, la nourriture, l'âge, le poids et les conditions d'élevage et d'hébergement,

. la voie d'administration (si elle est différente de celle proposée à l'homme, elle donnera lieu à discussion),

. la méthode d'administration (si la drogue est mélangée à la nourriture, donnée par "gavage", et si elle est administrée les 7 jours de la semaine). Dans tous les cas, on exprimera la quantité de drogue administrée en mg/kg de poids animal et par jour.

. la consommation d'aliments, les courbes de poids et le comportement de l'animal durant toute l'expérimentation,

. l'hématologie, la biochimie, et les analyses d'urines. On donnera les résultats individuels en relation avec l'hématologie, la biochimie et les analyses précédentes.

. "Post-mortem"

Tous les animaux morts au cours de l'expérience seront autopsiés. Les découvertes faites à cette occasion seront consi-

.../...

gnées et on établira la cause de la mort. Un rapport fera le point de toutes les constatations faites au cours des autopsies de tous les animaux, et ce à la fin de l'expérimentation. Les études histopathologiques pourront être exigées. Si des lames donnent des résultats équivoques, on suggère de les consigner dans le rapport.

. Etude de la réversibilité

A23.3. Etudes carcinogénétiques

Dans les cas où les études carcinogénétiques sont de rigueur, il est suggéré que ces études soient discutées avec l'équipe professionnelle associée au "Committee on Safety of Medicines" et le "Licencing office".

A23.4. Etudes sur la reproduction

a) Etudes tératologiques : il est essentiel que l'administration de la drogue se fasse durant la période d'organogénèse et à trois doses différentes. On examinera les anomalies éventuelles des foetus portant sur les tissus mous et le squelette. Les doses utilisées dans ces études seront fonction de celles proposées ultérieurement dans les essais cliniques et en thérapeutique.

b) Etudes sur la fertilité : elles seront faites si nécessaire.

A23.5. Etudes animales diverses

On donnera les rapports sur les autres études animales entreprises telles que par exemple :

- Etudes sur l'irritation de la peau,
- Etudes sur la sensibilité,
- Etudes sur les irritations oculaires.

A.3. Conclusions

Monsieur RICHARDSON nous a bien confirmé les points exposés plus haut. L'autorité compétante qui délivre la licence n'entreprend ni n'exécute les essais toxico-pharmacologiques dont les résultats doivent lui donner toute satisfaction quant à l'innocuité et l'activité thérapeutique du produit. C'est le fabricant qui réalise ou fait réaliser par des personnalités scientifiques de son choix les essais et ce comme il l'entend et à sa guise. Seuls comptent les résultats et les justifications présentés par le requérant, résultats que l'autorité entend apprécier : dans cette tâche le "licensing authority" est conseillé par un "comité d'experts" qui est le "Committee on Safety of Medicines". Ce comité donne son avis sur les justifications du fabricant.

.../...

En résumé, pour ce qui concerne la toxico-pharmacologie, il n'y a pas d'experts, pas d'expertises officielles, pas de protocoles officiels à respecter. Il existe simplement un catalogue de recommandations apparemment non impératives mais que le fabricant doit suivre en fait assez strictement. D'une manière générale la tendance du système anglais est de se rapprocher sensiblement de celui qui règne aux ETATS-UNIS : les exigences anglaises apparaissent sévères.

o

o o

B. DANEMARK

Le texte de base de la législation pharmaceutique danoise est constituée par la loi sur la pharmacie dite "The Pharmacy Law n° 209" du 11 JUIN 1954, qui fut successivement modifiée par la loi n° 160 du 7 JUIN 1956, la loi n° 341 du 23 DECEMBRE 1959 et enfin par la loi n° 165 du 16 MAI 1962 (35, 36).

D'après l'article 1 de cette loi fondamentale, est qualifié de "remède" ("remedies" ou en danois "Lægemidler") tout produit (substances, drogue végétale-"droger"-, les produits biologiques tels que les sérums, vaccins, etc... et les préparations de toute nature qui en dérivent) destiné à guérir, pallier, traiter ou prévenir les maladies ou les symptômes de maladies chez l'homme ou les animaux aussi bien comme produits administrés par voie orale, appliqués sur la peau ou injectés à travers elle, ou introduits dans les cavités du corps en vue du diagnostic des maladies humaines ou animales (produits utilisés pour le diagnostic).

La quatrième partie de cette loi, c'est à dire les chapitres XII et XIII, est consacrée aux spécialités pharmaceutiques. La spécialité est définie comme tout remède prêt à l'emploi, vendu dans son conditionnement d'origine au consommateur et portant une marque de fabrique ou une marque générale établie par le Service National de la Santé avec l'addition du nom ou de la marque de fabrique de la firme productrice.

Tout autre conditionnement pour la vente de remède prêt à l'emploi portant une marque de fabrique ou un nom général avec l'addition du nom ou de la raison sociale de la firme productrice est interdit, à moins que ces remèdes figurent dans un formulaire officiel ou dans d'autres formulaires approuvés par le Service National de Santé.

Les pharmaciens peuvent utiliser les spécialités pharmaceutiques pour confectionner des préparations composées hormis les cas où une telle opération serait interdite par le Service National de Santé.

.../...

Enfin les "produits pharmaceutiques de marque connue" ("medicinske mærkevarer) sont des remèdes qui, bien qu'ils ne soient pas prêts à l'emploi, sont vendus aux pharmacies sous un nom de fabrique ou sous un nom général avec l'adjonction du nom ou de la marque de la firme productrice, afin de permettre la préparation de remèdes qui seront vendus au public sous un nom de fabrique ou un nom général avec l'addition du nom ou de la raison sociale de la firme productrice. Ces "medicinske mærkevarer" rappellent les produits sous-cachet que la FRANCE a précédemment connus.

B.1. Le régime des autorisations

B1.1. Les organismes de tutelle

Cette loi a permis au Ministre de l'Intérieur de créer un Comité des Spécialités auprès du Service National de la Santé supervisé par ce dernier. Ce comité comprend six membres dont deux choisis sur proposition de la Commission de la Pharmacopée et appartenant à celle-ci. Pour les produits vétérinaires, le Comité s'adjoint un membre supplémentaire dont le nom est proposé par l'Ordre des Médecins Vétérinaires (Board of Veterinary Medicine).

Si le Comité l'estime indispensable, il peut recueillir l'opinion d'experts.

Aucun des membres de ce Comité ne doit avoir un intérêt financier dans les firmes qui produisent et importent les spécialités pharmaceutiques.

C'est le Ministre de l'Intérieur qui désigne le Président de ce Comité et qui fixe les instructions détaillées sur les travaux de ce Comité. Celui-ci a pour charge d'émettre des recommandations ou des avis destinés au Service National de Santé sur l'opportunité de l'enregistrement d'une spécialité ou la prolongation de cet enregistrement ou sur le nom sous lequel le produit sera mis sur le marché.

B1.2. L'enregistrement

L'article 72 stipule qu'aucune spécialité ne peut être mise sur le marché si elle n'a été au préalable inscrite dans le registre du Service National de Santé. Il existe cependant des exceptions : les sérums, vaccins et les préparations bactériologiques fabriqués par les Instituts d'Etat ne sont pas astreints à cette obligation ; d'autre part le Service National de Santé peut autoriser la délivrance de produits non enregistrés pour des essais cliniques ainsi que dans des cas limités et nommément désignés.

.../...

La procédure est exposée dans les articles 73 et suivants. Un remède ne peut être enregistré que si le Service National de Santé considère qu'il remplit un certain nombre de conditions, dont les principales sont les conditions de fabrication et une documentation suffisante sur le produit. Il est notamment précisé (art. 73, § 1, 2° alinéa,) qu'à la lumière des résultats obtenus des travaux chimiques, pharmacologiques, toxicologiques et cliniques le Comité pense qu'il est raisonnable d'autoriser le produit pour le traitement "des maladies et des symptômes pathologiques indiqués dans la demande d'enregistrement".

Cet enregistrement est valable 20 ans et renouvelable par périodes quinquennales (art. 73, alinéa 4, chapitre XII, loi sur la Pharmacie). Cependant dans certains cas illustrés notamment par une toxicité particulière du produit, le Service National de Santé peut assortir l'enregistrement de certaines conditions telles qu'un enregistrement pour une très courte période, à l'issue de laquelle le renouvellement se fait par périodes de cinq ans sauf dispositions spéciales.

La demande d'enregistrement doit être faite selon des règles édictées par le Service National de Santé. Ajoutons pour terminer que la législation danoise attache beaucoup d'importance aux dénominations du produit et à son prix qui peut faire l'objet de négociations serrées avec le Service National de Santé.

B.2. <u>La demande d'enregistrement et les essais toxico-pharmacologiques</u>

La demande d'enregistrement doit être déposée auprès du Service National de la Santé, à COPENHAGUE, qui peut donner toutes les précisions sur les conditions requises pour la demande d'enregistrement concurremment avec le "Speciality Control" (le Contrôle des Spécialités) à BRØNSHØJ.

Pour les firmes dont la ou les spécialités n'ont pas encore été enregistrées au DANEMARK, le dossier devra, en plus des renseignements habituels, préciser la nature de l'établissement pharmaceutique, sa direction et les noms et qualités des experts que la firme a à sa disposition. Un certificat émanant des autorités sanitaires du pays où est implanté l'établissement pourra être exigé.

Les renseignements habituels sur le produit concernant sa composition qualitative et quantitative, les méthodes de fabrication, les propriétés utilisées, etc...

Les exigences en matière de pharmacologie et de toxicologie sont les suivantes : les "expérimentations pharmacologiques donneront les informations nécessaires sur l'absorption, la distribution et l'élimination de la drogue considérée. On donnera des informations générales sur les effets de la drogue sur les systèmes physiologiques (systèmes respiratoire, cardio-vasculaire, nerveux, etc...) et, dans les cas des sites d'action spécifiques-

.../...

sur les organes isolés. De plus peuvent être présentées des informations sur les effets en relation avec l'utilisation clinique prévue (par exemple les effets analgésiques, diurétiques, cholinergiques ou adrénergiques...).

La demande doit comporter des renseignements sur les sites d'action du produit et la toxicité ; ces renseignements porteront sur la toxicité aiguë et chronique du produit. Des informations plus étendues pourront être demandés en fonction du champ d'application clinique du produit ou pour mettre en lumière certains effets tels que les effets carcinogénétiques, tératogénétiques ou les réactions de sensibilisation consécutives à des applications dermiques.

En conclusion il n'existe ni d'exposés en matière de toxico-pharmacologie, ni d'expertises officielles, ni de protocoles, ni de Comité d'Essais. Les fabricants conduisent sous leur responsabilité et à leur guise les essais toxicopharmacologiques. Les experts Danois sont simplement chargés d'émettre des avis sur l'opportunité de l'enregistrement d'un médicament et se prononcent sur la valeur du médicament conformément aux règles posées par la loi danoise sur la Pharmacie.

o

o o

C. IRLANDE - EIRE

C. 1. Introduction

La législation pharmaceutique irlandaise (Irlande du Sud) rappelle celle qui régnait en ANGLETERRE, il n'y a pas si longtemps. Elle présente les mêmes caractères d'empirisme et de libéralisme. Elle est formée d'un certain nombre de textes que nous résumons rapidement.

Tout d'abord, les substances stupéfiantes et celles qui peuvent engendrer les maux font l'objet des :

- Dangerous Drugs Act 1934,
- Medical Preparations (Control of Sale) Regulations, 1966,
- Medical Preparations (Control of Amphetamine) Regulations 1969 et 1970,
- Health Regulations, 1970 (Possession of Controlled Substances).

Les substances vénéneuses, elles, sont réglementées par le Poison Act (Ireland) 1870, le Pharmacy (Ireland) Act 1875 et

.../...

l'Amending Act de 1890 et l'Arsenic Act de 1851. Ces substances ne peuvent être vendues que par des personnes qualifiées, notamment les pharmaciens (registered pharmaceutical chemists). Les règlements d'application du "Poison Act de 1961"sont actuellement en cours d'élaboration : ils formeront l'essentiel des dispositions du code applicable à la vente et à la distribution de nombreux médicaments, et ils remplaceront les textes antérieurs.

En ce qui concerne le contrôle de la mise au point de la qualité des préparations, on relève le "Therapeutic Substances Act de 1932" qui est l'équivalent du texte anglais du même nom : on sait que les Therapeutic Substances désignent des produits non chimiquement définis tels que sérums, toxines, antitoxines, antigènes, etc... Par ailleurs un certain nombre de "Sale of Food and Drugs Acts" de 1875 et 1936 ont pour but d'empêcher les fraudes ou les adultérations commises sur les substances médicamenteuses. Le "Pharmacopoeia Act" de 1931 institue une Pharmacopée Irlandaise. Enfin, et pour mémoire, les "Medical Preparations (Advertisement and Sale) Regulations" de 1958 réglementent la publicité et en particulier celle relative à certaines maladies.

Ceci dit, en dehors des textes précités, il n'existe pas d'enregistrement ou d'autorisation préalable ("apart from these controls there are no licensing or registration requirements applicable by law to pharmaceutical products generally", d'après un responsable du "Department of Health"). Cependant pour tous les nouveaux médicaments ou les nouvelles formules, le fabricant est tenu de déposer une documentation complète au "National Drugs Advisory Board" soit pour entreprendre une expérimentation clinique soit pour lancer le produit sur le marché. Le "National Drug Advisory Board" doit avoir l'assurance de la sécurité d'emploi du médicament pour les êtres humains.

C.2. "Le National Advisory Board"

C2.1. La nature du "Board"

Le "National Board" fut institué en 1966 par le Ministre de la Santé. Il est chargé des fonctions suivantes :

. Organiser et administrer un service qui a pour mission de recueillir et d'exiger toutes les informations relatives à la sécurité d'emploi des nouvelles substances, en particulier leur toxicité ou leurs effets secondaires néfastes ;

. D'Obtenir par un service spécialisé des rapports sur les effets contraires ou dangereux des médicaments utilisés en IRLANDE ;

. D'Avertir le Ministre ou les autres autorités compétentes des précautions ou des restrictions d'emploi, s'il y a lieu, des médicaments qui doivent être lancés sur le marché ou qui continuent d'être exploités en IRLANDE.

.../...

Le Conseil, actuellement sous la présidence du Pr Oliver FITZGERALD, est assisté de deux comités :

- le "Committee on Drug Evaluation and Toxicity",
- le "Committee on Drug Usage and Adverse Reactions",

qui sont chargés d'exprimer les avis ou les recommandations idoines notamment sur les "soumissions" présentées par le fabricant.

Le Conseil a tracé trois lignes directrices pour son activité et ses fonctions :

- tout d'abord s'assurer, préalablement aux essais cliniques, que le fabricant a réuni ou dispose d'une documentation suffisante à prouver qu'il existe une sécurité d'emploi satisfaisante du produit pour les essais cliniques,

- ensuite exiger une sécurité d'emploi en fonction de l'indication thérapeutique au moment où le produit est mis sur le marché,

- enfin rassembler toutes les informations de toutes provenances concernant les effets secondaires fâcheux ou graves du ou des médicaments en usage en IRLANDE.

C2.2. Le Conseil et les soumissions

Tout d'abord la spécialité pharmaceutique n'est pas clairement définie par la législation irlandaise. On parle de "drug", de "new drug" et de "New formulation". Le terme "drug" désigne toute substance prophylactique, thérapeutique ou de diagnostic utilisée pour la prévention, le diagnostic ou le traitement des maladies humaines ou les déficiences, ou pour modifier des fonctions physiologiques humaines. Les "new drugs" sont soit de nouvelles formules de drogues présentées pour un nouvel emploi alors qu'elles existent déjà mais sans avoir été proposées pour cet usage, soit des molécules nouvelles de synthèse n'ayant pas encore été expérimentées sur des êtres humains. Les "new formulations" désignent un certain nombre de produits tels que les produits existant déjà mais n'ayant pas été introduits sur le marché irlandais, les produits qui font l'objet d'un nouveau procédé de fabrication ou d'une modification dans l'origine, les spécifications ou la composition du principe actif ou du produit fini ; il peut s'agir encore d'un produit pour lequel le fabricant propose toute modification dans le dosage, la voie d'administration ou l'emploi, ou d'un produit existant sur le marché pour lequel il est proposé une modification de la composition qualitative ou quantitative.

En pratique, il existe deux types de soumissions : celle qui est préalable aux essais cliniques et celle au lancement sur le marché. Théoriquement le fabricant n'est pas tenu de faire

.../...

ces soumissions ("Until now, all companies must submit voluntarily full documentation on all drugs"... SCOTT, Medical Director of National Advisory Board). Mais si cette documentation n'est pas fournie, le Ministre de la Santé peut ordonner de retirer le médicament du marché ou de stopper son introduction. Il s'agit donc d'une procédure documentaire sans obligations légales et supposant une étroite collaboration entre le fabricant et le Ministère de la Santé.

Le fabricant dépose une demande de soumission auprès du "Board" avec une documentation complète. Celle-ci est examinée par les deux Commissions qui ont été évoquées plus haut et qui comprennent des "experts" appartenant aux disciplines médicales et paramédicales, pharmaceutiques et chimiques. Les Commissions peuvent faire appel à des experts extérieurs. La décision finale est prise par le "National Board" sur la base des recommandations des commissions et le médicament n'est donc "autorisé" que si le Board est satisfait par la documentation présentée.

Le Conseil (Board) répond par lettre à la demande de soumission ; en cas de refus ou plus exactement lorsque le Conseil n'est pas satisfait par la documentation du fabricant, il peut demander au fabricant les explications orales ou écrites nécessaires.

Il faut insister sur deux aspects :

- L'agrément du Conseil pour les essais cliniques ou pour la mise sur le marché du produit ne peut en aucune façon engager la responsabilité du Conseil. La responsabilité est entièrement supportée par le fabricant.

- Le Conseil ne peut en aucune manière entreprendre la conduite des essais cliniques ou autres, ni désigner ou indiquer des facilités d'exécution ("The Board cannot undertake the conduct of tests or clinical trials, nor can it be assign or arrangment of facilities of these", in Memorandum for manufacturers and others persons developing or proposing to market a drug in Ireland, National Advisory Board, 37).

En conclusion le Conseil attache beaucoup d'importance aux points suivants :

- Aucun médicament ne doit être disponible sur le marché avant que le Conseil ne soit satisfait par la Sécurité d'Emploi de ce médicament,

- Aucun produit ne doit continuer à être employé s'il existe un doute raisonnable sur sa sécurité.

Mais le Conseil n'entend pas empêcher le développement ou le lancement de nouveaux produits de toxicité acceptable. Le trait dominant du système irlandais est l'importance donnée à la cooperation ou, pour employer un mot à la mode, à la concertation des divers intéressés.

.../...

C.3. La Soumission et les "exigences" en matière de toxico-pharmacologie

Le Conseil attend du fabricant qu'il ait soumis son produit aux investigations suivantes (en totalité ou en partie) :

- les études de laboratoire et animales,
- les études pharmacologiques humaines,
- les essais cliniques humains.

Le Conseil pourra demander au besoin des informations complémentaires.

Pour satisfaire le Conseil le fabricant dépose un dossier aussi complet que possible. Les informations seront regroupées en chapitres ou sections comme suit :

Section I : Informations générales,
Section II : Chimie et Pharmacie (l'analyse),
Section III : Etudes expérimentales sur les animaux,
Section IV : Etudes pharmacodynamiques et métaboliques sur l'homme,
Section V : Les essais cliniques.

Les "exigences" en matière de toxicologie et de pharmacodynamie doivent figurer dans la section III comportant les différents points suivants avec l'indication des espèces animales utilisées :

1. Pharmacologie
- Démonstration de l'activité du produit chez les espèces ;
- Démonstration de l'absence d'activité s'il y a lieu.

2. Pharmacodynamie et pharmacocinétique
- Démonstration de l'absorption, l'accumulation et l'élimination de la drogue avec les taux ; on signalera l'existence d'une accumulation prolongée ou d'effets cumulatifs ;

- Démonstration de la dégradation métabolique, des voies et des produits terminaux ("end-products") ; on indiquera si les produits intermédiaires ou terminaux ont une action pharmacologique ou toxicologique différente de celles du médicament ;

- Les autres tests métaboliques, biochimiques ou autres illustrant des effets particuliers ;

- Démonstration des résultats obtenus par des dosages multiples de la drogue.

3. Etudes de toxicité à court terme (toxicité aiguë)
- Administration par systèmes : voie orale, intra-veineuse, intrapéritonéale, sous-cutanée, intra-musculaire et autres ;

- Médicaments topiques : cutané, oculaire et autres.

.../...

4. Toxicité à moyen terme

Pour chaque espèce étudiée : les conditions expérimentales, les observations générales, l'hématologie, la biochimie, les analyses d'urines, les autres investigations de laboratoires (taux sanguins, etc...), la pathologie macro et microscopique.

5. Autres investigations (réversibilité, ...)

6. Les essais de toxicité à long terme

- Carcinogénèse ;
- et pour chaque espèce on donnera les résultats des mêmes examens que pour la toxicité à moyen terme : hématologie, etc...

7. Les études de tératogénèse

- Etudes sur la fertilité ;

- Etudes tératogénétiques sur la première lignée : conditions, incidences de gestation, résorptions, les morts-nés, les anomalies foetales, les anomalies de sevrage. Les examens pourront porter sur les produits après césarienne et au sevrage ;

- Etudes tératogénétiques sur la seconde lignée, etc...

Des informations particulières pourront être demandées sur les points suivants :

- La démonstration de ce que la drogue étudiée atteint effectivement le foetus de l'animal d'expérience après administration à la mère par une voie appropriée ;

- La démonstration de la demi-vie de la drogue, la voie d'élimination et les métabolites.

Les expérimentateurs pourront être invités à utiliser d'autres espèces animales que les lapins ou les autres rongeurs.

8. Les manifestations toxiques en relation avec la drogue prévisibles sur la base des études expérimentales sur les animaux

9. "Esquisse" des essais cliniques proposés

- Noms, adresses et qualifications des expérimentateurs qui seront chargés des essais cliniques "pilotes" ("les premières touches") ;

- Emploi(s) proposé(s) de la drogue ;

- Doses proposées, fréquence d'administration, voies d'administration et durée des essais.

C.4. Conclusion

On remarque l'absence d'expertises officielles, de protocoles d'expertises, de procédure d'autorisation de mise sur le marché. Des experts font partie de deux Commissions :

.../...

ils sont chargés d'émettre des avis ou des recommandations sur les dossiers présentés par le fabricant ou le requérant et de conseiller utilement le Board. Celui-ci n'entend en aucune façon prendre la responsabilité des essais ni celle de donner des indications sur leur conduite. Le fabricant est entièrement libre quant à la nature et à la réalisation des essais et il en est entièrement responsable. Le Board se contente d'exiger des renseignements précis sur le médicament, sur les essais et leurs résultats ; il délivre l'agrément indispensable aux essais cliniques, après avis documentaire.

On peut être frappé par l'absence de codification systématique : il n'existe pas de procédure d'ensemble mais une série de textes destinés à résoudre des problèmes particuliers. Le système irlandais est caractérisé comme l'anglais par son empirisme : il n'y a là rien d'étonnant, l'histoire explique aisément cet état de fait. Ce système est basé aussi sur la collaboration et la coopération de tous les intéressés : il apparait donc extrêmement libéral. Le fabricant est invité à soumettre une documentation aussi complète que possible mais sans y être obligé légalement et le Conseil espère que ce fabricant aura le bon goût ou le fair-play d'accéder au désir du Conseil.

Seulement comme le Ministre peut ordonner le retrait du produit du marché en cas d'insuffisance de la documentation, cette liberté apparaît moins grande qu'à première vue, et si l'on consulte le catalogue des renseignements que le Board peut exiger, on s'aperçoit que les contraintes sont assez fortes.

Il n'est pas douteux cependant qu'avec l'entrée dans la C. E. E., la législation irlandaise soit revue et renforcée. Cette refonte est d'ailleurs annoncée dans un proche avenir, ne serait-ce que pour les règlements d'application du Poison Act de 1961. Et il est vraisemblable qu'un contrôle plus strict sera institué.

o

o o

APPENDICE : A TITRE DE COMPARAISON, LA SUISSE ET LES ETATS-UNIS

Avant de clore le chapitre consacré aux réglementations nationales visant les essais toxico-pharmacologiques des médicaments, il peut être intéressant de jeter un coup d'oeil sur les législations pharmaceutiques de deux pays extra-communautaires : la SUISSE et les ETATS-UNIS.

.../...

Le cas de la SUISSE retient notre attention, car ce pays de dimensions modestes possède des géants de l'industrie pharmaceutique mondiale tels que Hoffmann-Laroche, Geigy, Sandoz, Wander ; de plus l'association de la SUISSE au Marché Commun n'est pas exclue. Quant aux ETATS-UNIS, les exigences de la célèbre F.D.A. sont telles qu'elles suscitent de nombreuses critiques, mais cependant risquent fort d'influencer les législations européennes grace à l'établissement d'accords de réciprocité permettant aux laboratoires européens de pénétrer sur l'immense marché américain.

A. LA SUISSE

Au sein de la Confédération Suisse l'exercice de la souveraineté nationale revêt des aspects particuliers et propres à ce pays : il est assumé par l'état central ou gouvernement fédéral et par chacun des membres de la Confédération à savoir les Cantons. La part de souveraineté attribuée à l'un ou à l'autre a été précisée pour la première fois par la constitution suisse de 1848 ; elle n'est pas toujours identique et varie suivant les domaines du droit ; elle n'est pas non plus immuable : la tendance générale veut l'extension du pouvoir central et l'amoindrissement de l'autonomie des cantons.

Or la constitution suisse n'a nulle part prévu de confier la législation des médicaments au gouvernement fédéral : celle-ci reste du ressort des cantons. Bien sûr la compétence des cantons en matière de législation sanitaire a été réduite par une série de lois fédérales adoptées entre 1874 et nos jours : on peut citer à ce propos le contrôle des stupéfiants qui est de la compétence de la Confédération, seule instance capable de conclure des accords internationaux, les prescriptions fédérales relatives aux sérums, aux vaccins et à l'élaboration d'une pharmacopée suisse.

Il n'en demeure pas moins que les exemples précédents restent les exceptions : ce sont les cantons qui ont la prépondérance en matière de législation pharmaceutique et leur compétence s'avère étendue. En 1967 un député suisse a déposé un projet de loi sur les médicaments, proposition qui fut déclarée inconstitutionnelle par le gouvernement fédéral. Toutefois à l'égal des états indépendants, les cantons ont la faculté de conclure entre eux des "conventions" pour régler leurs rapports dans les domaines où ils demeurent souverains. Ce "droit intercantonal" joue un rôle capital en ce qui concerne les médicaments. Ainsi le droit pharmaceutique suisse est issu de trois sources : le droit fédéral, le droit cantonal et le droit intercantonal, ce qui en explique la complexité et la possibilité de "conflits de droit" (AUBY-COUSTOU, FISCHER, 57, 48).

.../...

A.1. L'Office Intercantonal de Contrôle des Médicaments (O.I.C.M.) et l'enregistrement

AI.I. L'O.I.C.M. : sa mission

Le gouvernement fédéral ne s'occupant pas de la législation des médicaments, les cantons se trouvent dans l'incapacité d'assurer un contrôle efficace des médicaments. Aussi les cantons, y compris la Principauté de LIECHTENSTEIN, ont conclu entre eux, et ce depuis le 23 JANVIER 1900, une "corporation" de droit public qui porte le nom d'"Union Intercantonale pour le Contrôle des Médicaments". Cette Union se compose de deux organismes, l'un de caractère législatif "L'Assemblée des délégués des cantons", l'autre de caractère exécutif "l'Office Intercantonal de Contrôle des Médicaments". La fonction essentielle de cette Union est d'organiser le contrôle des médicaments pour lequel elle a créé l'Office précité.

L'article 13 de l'accord intercantonal (texte du 3 JUIN 1971) énumère les tâches de cet office : "L'Office analyse, expertise et enregistre les agents thérapeutiques dont la vente est subordonnée à une autorisation cantonale. L'analyse et l'expertise peuvent être périodiquement renouvelées.

L'Office Intercantonal communique aux cantons le résultat de ses analyses en lui proposant le mode de vente à autoriser ou l'interdiction de vendre l'agent thérapeutique examiné. L'expertise porte sur la composition, la réclame et le prix".

Pour ce faire, l'Office qui a son siège à BERNE dispose d'une administration, d'un laboratoire, d'un collège d'experts, et à sa tête se trouve un Directeur.

AI.2. La procédure (42, 43, 44, 45)

Il faut tout de suite insister sur le fait que l'Office n'a pas la compétence d'accorder ou de refuser une autorisation de mise sur le marché. L'Office effectue sur le médicament toutes les expertises souhaitables et il exprime son avis. C'est au canton de prendre la décision finale qui n'est valable que pour son territoire ; il n'a qu'une seule obligation : ne pas accorder d'autorisation de vente avant que l'expertise ne soit faite par l'O.I.C.M. et son avis exprimé (article 3, 5° alinéa, Convention intercantonale). En pratique trois solutions peuvent se présenter :

a) L'application "ipso jure" du préavis de l'O.I.C.M., ;

b) Le canton accepte le préavis, mais se réserve le droit de se montrer plus exigeant s'il l'estime nécessaire ;

c) Le canton n'est lié en aucune façon par le préavis de l'Office. C'est la première solution qui est la plus fréquente.

.../...

Sont soumis à l'enregistrement les "agents thérapeutiques" dont font partie les spécialités. Le requérant ou le fabricant doit prouver qu'il a le droit de fabriquer des médicaments et il dépose auprès de l'O.I.C.M. un dossier complet (en 3 exemplaires ou 7 éventuellement) avec les renseignements habituels : composition, indications thérapeutiques, etc...

L'O.I.C.M. effectue l'expertise des spécialités pharmaceutiques, comme des autres médicaments, (article 15 du Règlement d'exécution de la Convention Intercantonale), expertise qui porte sur la composition, l'efficacité, la nocivité, le mode de vente, la publicité, le prix de vente au détail, et propose un avis. Lorsqu'elle est admise, la spécialité est enregistrée. L'O.I.C.M. délivre au requérant (art. 23, Règlement d'exécution) un rapport d'expertise à l'intention des cantons où il leur propose le mode de vente à autoriser. Ce rapport est valable cinq ans pour un enregistrement ordinaire et trois ans pour un enregistrement provisoire (lorsque la vente annuelle est inférieure à 1.000 unités ou conditionnements C'est au canton, nous le répétons encore, que revient la charge d'autoriser la vente de l'agent thérapeutique.

A.2. Les expertises et le Collège d'experts

A2.1. Les expertises

Le principe fondamental du système suisse d'expertise et de contrôle des médicaments est celui de la responsabilité du fabricant. "L'Office limite intentionnellement son propre examen à l'analyse du médicament du point de vue de sa composition et de stabilité. C'est le fabricant qui est responsable de toutes les autres études telles qu'essais pharmacologiques, toxicologiques, et cliniques exigées préalablement à toute expertise par l'O.I.C.M. (P. FISCHER, directeur de l'O.I.C.M. 48). En pratique lorsque le dossier fourni par le fabricant est suffisamment concluant, l'O.I.C.M. peut émettre un Avis Favorable à la mise en vente du produit sans avoir procédé à des vérifications particulières.

Par contre l'Office a la double responsabilité :

a) de fixer les exigences pour l'examen d'un médicament par le fabricant,

b) d'examiner si ces exigences ont été remplies en l'espèce.

Ces exigences sont de trois ordres :

- relatives à la composition du médicament,
- relatives aux textes du conditionnement et de la publicité,
- relatives à l'étude de l'efficacité et la toxicité du médicament.

.../...

L'article 12 du Règlement de l'O.I.C.M. prévoit que : "si une demande est faite pour une spécialité pharmaceutique contenant une nouvelle substance active, le requérant doit présenter une documentation pharmacologique, toxicologique et clinique détaillée". Une instruction du 12 JANVIER 1971 indique que le dossier doit comprendre notamment :

- Un tableau récapitulatif des données sur la toxicité aiguë et chronique contenant un bref commentaire des résultats les plus importants, une comparaison des doses utilisées par rapport aux doses thérapeutiques proposées,

- Une récapitulation des résultats des examens tératologiques,

- Une description de l'examen pharmacologique,

- Une récapitulation des études effectuées en vue de la "safety evaluation" (notamment étendue et gravité des effets non désirés).

A .2. Les exigences en matière de toxicologie et de pharmacodynamie

Une directive du 7 JANVIER 1963 (O.I.C.M.) avait donné un certain nombre d'exigences qui sont les suivantes :

a) Données pharmacologiques

- Description qualitative et quantitative détaillée de l'action in vivo, et au besoin in vitro, spécifique pour l'indication clinique ;

- Description des essais et des méthodes ;

- Interprétation des résultats en tenant compte des doses, de la durée d'action, du nombre d'essais, du mode d'application, de la valeur statistique des résultats, etc...

-Caractérisation du mécanisme d'action pharmacologique ou biochimique, dans la mesure où l'état des connaissances le permet, dans la mesure du possible des données sur la résorption et l'élimination ;

- Documentation aussi complète que possible sur l'ensemble du spectre d'action de la substance, ou du groupe de substances. Doivent être pris en considération avant tout les effets pharmacologiques qui déterminent l'action thérapeutique envisagée ou les effets secondaires éventuels, ainsi que des comparaisons quantitatives avec des produits d'effet semblable. Selon le mode et le domaine d'application de la substance, des données complémentaires quant aux effets nocifs sur les cellules germinatives ou l'embryon seront requises.

.../...

Interprétation des résultats comme ci-dessus.

b) Données toxicologiques

Données sur la toxicité pour plusieurs espèces animales : en règle générale on déterminera la toxicité aiguë au moyen de la D.L. 50 %, pour plusieurs modes d'application, exprimée dans tous les cas en fonction de la dose utilisée en thérapeutique.

Sauf cas spéciaux les données doivent aussi être fournies sur la toxicité chronique . Ces données doivent être basées sur l'administration prolongée de la substance. Les prescriptions requises à ce sujet sont les suivantes :

- Mode d'administration : il doit correspondre à celui qui est envisagé pour l'usage thérapeutique ;

- Doses : plusieurs doses, dont la plus élevée produit sûrement des lésions et dont la plus faible est inoffensive. Une dose doit être en principe un multiple de la dose thérapeutique envisagée.

- Durée : selon l'indication, mais au minimum 3 mois ;

- Espèces animales : au minimum deux espèces de mammifères non apparentées ;

- Conduite de l'essai : pendant l'étude on contrôlera l'état et le comportement des animaux : vitalité, alimentation, poids (surtout chez les animaux en croissance), composition de l'urine, formule sanguine rouge et blanche. On notera aussi les effets en rapport avec l'activité thérapeutique. A la fin des essais les organes principaux seront pesés et soumis à un examen macroscopique et microscopique en particulier le coeur, le cerveau, le foie, le poumon, le rein, l'appareil génital, les glandes endocrines et spécialement les organes directement atteints par l'action de la substance.

- Récapitulation de toutes les données importantes (si possible sous forme de graphiques ou de tableaux) ; conclusions tenant compte de la comparaison avec les substances d'action pharmacologique semblable, analogue ou de constitution chimique voisine.

Le Directeur de l'U.I.C.M., le Dr FISCHER (48) estime qu'il est impossible d'imposer des normes rigides car le nombre et la nature des études dépendent dans une large mesure des propriétés des médicaments. C'est pourquoi l'U.I.C.M. considère ses directives comme de simples indications ou des schémas pour la présentation des données et que les experts de l'office ont à fonder leurs conclusions sur la base des documents qui leur sont fournis.

.../...

Par ailleurs, lorsque le laboratoire de l'Office (art. 14 du Règlement) n'est pas en mesure de procéder aux examens nécessaires, l'O.I.C.M. peut exiger que le requérant fournisse un rapport d'analyse ou d'expertise d'un Institut reconnu par lui ou de confier directement cet examen à un tel institut à la charge du requérant.

A .3. Le Collège d'experts

Il est composé de sept personnalités scientifiques de la Médecine et de la Pharmacie qui forment le Collège d'Experts auquel viennent se joindre au besoin des collaborateurs permanents de ce collège. Parmi les membres du Collège trois sont des spécialistes de pharmacologie, cette discipline devant être prise dans son sens le plus large, tandis que les collaborateurs permanents représentent les disciplines médicales suivantes : gynécologie, homéopathie, oncologie, ophtalmologie, orthopédie, phytothérapie, phébologie, psychiatrie et l'odontologie. Ces experts et les collaborateurs sont recrutés d'après leurs qualifications et leur notoriété.

Ces personnalités scientifiques exercent leur charge d'expert à temps partiel, car ils occupent des fonctions universitaires en tant que pharmaciens, pharmacologues ou spécialistes en pharmacologie clinique, ou cliniciens. D'après l'Office ils ont une très grande liberté d'action pour leurs expertises. Actuellement ils procèdent (sous l'influence américaine) à une révision des médicaments anciens pour lesquels ils renoncent avant tout à une preuve rigoureusement scientifique de l'efficacité, l'accent étant mis sur l'appréciation de l'inocuité. Par contre l'examen des nouveaux médicaments doit se faire sur une base moderne, scientifique et rigoureuse.

Enfin l'Office en accord avec le Collège édicte des "principes d'expertises "telles que celles relatives aux résidus d'insecticides dans les préparations à l'huile de foie de morue, aux collyres et bains oculaires, etc...

A.3. Conclusion

En raison de sa constitution politique et des particularités de sa législation pharmaceutique, la Suisse a été amenée à concevoir un système de contrôle "à priori" original qui lui permet de faire effectuer des expertises par un Office ou éventuellement à l'extérieur. Mais il ne faut pas s'illusionner sur la portée de l'expertise suisse qui se contente de vérifier la conformité du produit à la formule et d'examiner la qualité de la documentation présentée par le fabricant en matière de toxicologie et de pharmacodynamie. Cette restriction du champ des expertises est volontaire de la part de l'Office : l'Office entend faire confiance à priori au fabricant et appliquer une procédure rapide d'enregistrement des médicaments. Il est vrai que cette confiance peut se justifier par la réputation mondiale des labo-

.../...

ratoires suisses, leur sérieux et leur goût de la perfection ; ces qualités permettent d'assurer des exportations massives de médicaments, seule condition de survie de ces laboratoires dans un aussi petit pays.

En résumé la mission des experts suisses est très différente de celle des français : ils ne conduisent pas les essais mais ils se prononcent sur la qualité du produit. Les essais toxico-pharmacologiques sont intégralement à la charge des fabricants qui les font exécuter comme ils l'entendent ; les fabricants doivent simplement déposer une documentation aussi complète que possible. Il n'existe pas de protocoles officiels d'essais de médicaments mais seulement des directives n'ayant qu'une valeur indicative. Ce qui est à remarquer dans le système suisse est la séparation entre l'aspect "technique" et l'aspect "administratif" de l'enregistrement : c'est l'Office qui exprime un avis technique sur le médicament mais c'est le Canton qui décide de l'autorisation de vente du produit sur son territoire.

A noter enfin que la Suisse a conclu avec succès des négociations bilatérales avec la F.D.A. (ETATS-UNIS) et la GRANDE-BRETAGNE ; ces accords permettront la reconnaissance mutuelle des systèmes d'inspection suisse et américain en vue de l'exportation et l'importation des produits pharmaceutiques.

o

o o

B. LES ETATS-UNIS

B.I. Introduction

La première loi "Federal Food and Drugs Act" fut adoptée en 1906 par le Congrès afin de remédier aux abus les plus criants de l'époque. Des milliers de produits se trouvaient ou étaient lancés sur le marché en totale liberté, sans contrôle ; leur efficacité n'était pas prouvée lorsqu'elle n'était pas nulle ou plus grave encore lorsque ces produits se révélaient très dangereux pour la SANTE PUBLIQUE. Cette première loi interdisait la vente de tout produit alimentaire, boissons et de drogues ("drugs") comportant de fausses indications sur l'étiquette ou contenant des substances altérées.

.../...

Le grand défaut de cette loi résidait dans le fait que le produit pouvait entraîner de nombreux accidents avant que le gouvernement fédéral ait la possibilité de retirer ce produit du marché. La Loi "Food, Drug and Cosmetic Act" de 1938 devait y remédier : le fabricant devait prouver par des études sérieuses la "sécurité" de son produit avant de le mettre sur le marché ; ces études devaient être soumises à l'appréciation de la F.D.A. selon les "New Drugs Regulations".

Mais cette loi de 1938 n'a pas paru suffisante, et en 1962 le Congrès la modifia par les amendements "Kefauver-Harris Drugs Amendments" qui furent votés dans l'émotion soulevée par le drame de la Thalidomide. Dorénavant le fabricant doit prouver en plus de la sécurité ou l'innocuité de son produit son efficacité.

Les derniers textes en la matière sont constitués principalement par le "Federal Food, Drug and Cosmetic Act as amended (august 1972)" et les "New Drugs Regulations under the Federal Food Drugs and Cosmetic Act". De tous ces textes il en ressort une procédure extraordinairement sévère et compliquée : comme nous l'avons déjà évoqué un dossier normal comporte couramment 72.000 pages et l'instruction de la demande peut durer 9 ans et plus. Il n'est pas possible dans le cadre de cette étude ni de cet appendice de donner tous les détails même ceux relatifs aux essais toxico-pharmacologiques. Nous voudrions simplement donner un aperçu de la complexité et de l'étendue des exigences des autorités américaines.

B.2. L'"approbation" de la F.D.A. (39, 40, 41)

B2.1. Les médicaments

Il n'est pas inutile de rappeler quelques définitions américaines de médicaments. Les "prescriptions drugs" ne peuvent être délivrés que sur ordonnance d'un médecin, dentiste ou vétérinaire. Les "non prescription drugs" ne sont pas astreints à cette restriction.

Un médicament dit "new drug" est un produit "qui n'a pas encore obtenu de la part des experts médicaux la reconnaissance générale comme étant à la fois sûr et efficace pour les emplois proposés" (Requirements of the U.S. Food, Drug, and Cosmetic Act, p. 30). Peuvent être appelés médicaments nouveaux soit une molécule entièrement nouvelle, soit un produit non encore utilisé en médecine, soit un produit déjà utilisé en médecine, mais que le "sponsor" propose pour un nouvel usage soit enfin un produit qui a été reconnu par des experts qualifiés comme étant sûr et efficace à la suite des études d'investigation("investigation studies") mais qui n'a pas été éprouvé sur un nombre appréciable de patients.

.../...

Les"investigational drugs" sont des médicaments exclusivement réservés à la réalisation d'essais cliniques qui ne peuvent être entrepris qu'après autorisation de la F.D.A.. Les "certified drugs" sont des médicaments dont les échantillons représentatifs de lots sont testés et "certifiés" par la F.D.A. : il s'agit en particulier des antibiotiques, de l'insuline.

B2.2. Le schéma de la procédure

D'après la "section 505" de l'Act (AOUT 1972), aucun médicament nouveau ne peut être commercialisé aux ETATS-UNIS, s'il n'a au préalable été "approuvé comme sûr et efficace" par la F.D.A. . Cette approbation peut être obtenue en soumettant un dossier dit "New Drug Application" contenant des résultats d'essais et des données scientifiques propres à démontrer, avec une "substantielle évidence" la sécurité d'emploi et l'efficacité du médicament.

"L'évidence substantielle" est d'après la section 505 alinéa (d) (F.D.C. act, 1972) est : "l'évidence consistant en des investigations adéquates et bien contrôlées, comprenant des investigations cliniques, par des experts qualifiés par leur entraînement scientifique et leur [illegible] pour évaluer l'efficacité de la drogue considérée, sur la base desquelles (investigations) on pourrait conclure honnêtement et en toute responsabilité par ces experts que la drogue aura l'effet tel qu'on l'exprime ou le représente dans les conditions d'emploi prescrites, recommandées ou suggérées sur l'étiquetage ou l'étiquetage proposé".

C'est le Secrétaire de la F.D.A. qui en recevant le dossier de soumission et d'après les avis ou conseils de ses services peut décider :

- soit d'accorder l'approbation,
- soit de convoquer l'intéressé pour obtenir de lui des renseignements complémentaires,
- soit de refuser l'approbation.

Dans ce dernier cas, le fabricant peut attaquer la décision de rejet et les voies de recours lui sont indiqués par la section 505 § (h).

En fait la procédure d'instruction est beaucoup plus complexe et comporte de nombreuses étapes. En gros le fabricant a, préalablement à la demande d'approbation, mis au point son produit. Cette mise au point comprend les études de chimie, de pharmacologie fondamentale et de toxicologie, les études galéniques de production, de formulation, de contrôle de qualité, etc..., toutes ces données scientifiques devant figurer dans la demande d'approbation. Pour pouvoir aborder les essais cliniques de son produit le fabricant doit déposer une demande dite "Notice of Claimed Investigational Exemption for a New Drug", selon les indications données par les "I.N.D. Regulations of the Food and Drug Administration".

.../...

Si l'Administration américaine est satisfaite par les documents produits par le fabricant, celui-ci pourra entreprendre ces essais cliniques qui d'après SADUSK (119) se déroulent en trois phases rigoureusement surveillées par la F.D.A. :

Phase (1) : Tolérance humaine, métabolisme, absorption, élimination, limites de dosage, voies d'administration ;

Phase (2) : Sécurité, dosage correct, efficacité première;

Phase (3) : Sécurité et efficacité sur un grand nombre de malades (de l'ordre de plusieurs milliers).

En résumé, la procédure excessivement longue consiste en des navettes de documents entre le fabricant et les services de la F.D.A.. L'approbation n'est accordée que lorsque toutes les exigences, et elles sont nombreuses, de la F.D.A. sont satisfaites. Les "expertises" ou essais toxico-pharmacologiques sont exécutés avant le dépôt des premières demandes mais la F.D.A. ne se désintéresse pas le moins du monde de ces essais fondamentaux ; l'Administration a élaboré une liste impressionnante de conditions et d'exigences relatives à ces essais.

B.3. Les essais Toxico-Pharmacologiques

Ces essais sont à la charge du fabricant et sous la responsabilité du "sponsor".

B3.1. Le "Sponsor"

La définition en est donnée par le § 130.1. des "New Drug Regulations under the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act". Le "sponsor" -littéralement, parrain ou répondant-, et que l'on peut qualifier "responsable", est "la personne ou l'agence qui assume la responsabilité des investigations pour un produit nouveau comprenant la responsabilité de la conformité aux dispositions de l'Act et des Régulations. Le "sponsor" peut être une agence individuelle, ou à type d'association, de société ou encore une agence gouvernementale et (le sponsor) peut être un fabricant, une institution scientifique ou un expérimentateur régulièrement et légalement engagé pour les expérimentations d'un produit nouveau".

D'après PACKSCHER, du Bureau des "Drugs" de la F.D.A., le responsable de ces essais est en général le fabricant, mais il peut être une institution appropriée ou un scientifique même un médecin. Ce sponsor peut conduire lui-même les essais ou les faire exécuter par des expérimentateurs ou des experts sous sa responsabilité. Dans ce dernier cas la F.D.A. peut exiger de connaître les noms, qualités, titres des expérimentateurs ainsi les conditions dans lesquelles se déroulent ou se sont déroulées ces expérimentations.

.../...

Il est essentiel pour la F.D.A. que ces sponsors et les expérimentateurs effectuant les essais soient qualifiés par leur entraînement scientifique comme hommes de science (scientists) et médecins (physiciens) et qu'ils disposent du matériel nécessaires aux expertises ou essais.

Les données scientifiques ainsi recueillies par ces essais doivent être consignées d'une part dans le dossier de demande préalable aux essais cliniques et d'autre part dans la demande d'approbation proprement dite.

B3.2. Les dossiers de demande

B32.1. La demande d'I.N.D.

Ce dossier doit comprendre outre les renseignements habituels sur le sponsor et le produit nouveau (composition qualitative et quantitative, etc...) "des informations adéquates sur les expérimentations pré-cliniques, comprenant les études effectuées sur des animaux de laboratoire, sur la base desquelles le "sponsor" a conclu qu'il est raisonnablement sûr de commencer les expérimentations cliniques avec le produit". On doit donner tous les renseignements, comme il a été dit plus haut, sur chaque expérimentateur ainsi que les noms et qualités des personnes qui évaluent les résultats des essais et concluent qu'il est "sûrement raisonnable de commencer les essais cliniques". On ajoute les rapports d'essais obtenus afin de permettre d'éventuelles inspections de la part de la F.D.A. et une esquisse des essais cliniques proposés.

A tout moment la F.D.A. peut exiger des renseignements complémentaires et se réserve le droit de faire interrompre les essais cliniques ou pré-cliniques ou de faire convoquer le "sponsor" pour tout renseignement. Toutefois si la F.D.A. n'a fait aucune observation dans les 30 jours suivant le dépôt de la demande, le sponsor peut commencer la phase suivante des essais c'est à dire passer aux essais pré-cliniques.

B32.2. La demande d'approbation

Le dossier doit être le plus complet possible et pour en faciliter la lecture et le dépouillement on donnera un "résumé" ou sommaire réparti entre les différents chapitres :

A. La chimie,
B. Les bases scientifiques de l'emploi proposé,
C. Les études pré-cliniques,
D. Les études cliniques.

.../...

Les données toxico-pharmacologiques seront regroupées dans les études pré-cliniques. Il est tout d'abord demandé que soient présentées toutes les découvertes y compris les réactions adverses qui sont interprétées comme accidentelles ou non liées à la drogue. Les résumés des tests individuels comprendront un bref exposé de la méthodologie avec les résultats et l'interprétation des tests. Chaque test sera référencé à la page et au volume des rapports détaillés ou aux tables des résultats scientifiques fondamentaux. On fournira une table des matières indiquant la page et le volume pour les matières figurant dans le résumé et l'emplacement des résultats détaillés (la précaution n'est pas superflue lorsqu'on sait que le dossier peut atteindre 72.000 pages !).

a) Pharmacologie

Etudes appropriées sur la pharmacodynamie, l'endocrinologie, etc...

- Etudes d'activités en relation avec l'activité thérapeutique primaire ;

- Etudes d'activités en relation avec les propriétés thérapeutiques secondaires ;

- Etudes des activités pharmacologiques diverses du produit lorsqu'elles peuvent être considérées comme intéressant l'efficacité ou la sécurité d'emploi du produit ;

- Métabolisme :
  - absorption,
  - répartition dans les tissus,
  - détoxification,
  - excrétion.

b) Toxicologie et Pathologie

Toxicité aiguë :
résumés par espèce et par voie d'administration ; lots et nombre d'animaux par dose administrée avec le poids, le sexe et la maturité (l'âge) ; dans certaines circonstances "inhabituelles" une brève description de la méthode pourra être demandée ; valeurs de la D.L. 50 % avec la déviation-standart, signes de toxicité, durée de l'agonie et des morts et autres informations pertinentes. Il est souhaitable que soient indiquées les différences d'espèces et ou de sexe ainsi que les valeurs des D.L. 50 % par voie orale ou parentérale.

Toxicité subaiguë et chronique (présentée par espèces) :
. Méthodes : durée de l'étude, voie d'administration, doses, modes d'administration (nourriture, gavage). Nombre d'animaux par dose et par poids. Exposé des paramètres étudiés comprenant la pathologie.

.../...

. Résultats : limités des observations pertinentes avec la pathologie et en rappelant que les autres paramètres ne sont pas affectés. Si nécessaire indiquer quelles sont les altérations en relation avec l'activité pharmacodynamique et celles avec la toxicité.

Etudes sur la reproduction et sur la tératologie (présentées par espèces) :

. Méthodologie : doses employées et durée d'administration du produit par étapes de la gestation ; listes des paramètres étudiés ; exposé de la méthode d'examen des produits de gestation ;

. Résultats : description des effets sur la mère, sur les divers paramètres de la gestation, et le foetus ; discussion des relations des doses de médicaments aux doses thérapeutiques et toxiques.

Etudes diverses :

Comprenant les études destinées à explorer l'activité toxique du médicament en plus des études de routine de toxicité aiguë, subaiguë et chronique. Peuvent être ajoutées des études sur l'irritation des tissus, la mutilité ciliaire, etc... et les tests spéciaux de formulation pharmaceutique ;

Evaluation de l'efficacité et de la sûreté d'emploi :

Cette section doit être l'évaluation finale de l'efficacité et la sûreté d'emploi basée sur les propriétés connues du médicament chez les animaux.

B3.3. Types d'exigences en matière de toxicologie et de pharmacologie

Il est impossible dans le cadre de cette étude de citer toutes les exigences de la F.D.A, ne serait-ce qu'en matière de toxico-pharmacologie. Nous sommes réduits devant l'ampleur excessive de ces exigences à relever quelques exemples donnés par une conférence de William d'Aguanno, Ph. D., Pharmacologiste en Chef du Bureau des Médicaments (Drugs) de la F.D.A. (77, 78).

. En ce qui concerne la toxicité à moyen terme la F.D.A. a indiqué aux responsables de l'industrie pharmaceutique qu'une étude de 12 mois sur le rat et une étude de deux ans sur la carcinogénèse chez la souris seraient acceptables et pourraient tenir lieu d'une étude de 18 mois chez le rat (soit un gain de 6 mois...).

Pour l'évaluation des résultats le toxicologue devra prendre en considération un certain nombre de facteurs tels que :

.../...

. la sévérité des modifications,
. l'incidence (statistique) des modifications,
. les relations entre la dose et la réponse,
. l'activité pharmacologique connue,
. les maladies observées communément dans les espèces employées,
. toutes les données de contrôle.

En tératologie, les recherches s'effectueront dans les trois parties fondamentales du protocole :

. La première génération ou études sur la première portée,

. Les études sur plusieurs générations,

. et les études sur la gestation en cours ou les études tératogénétiques.

Pour la fonction reproductrice les études se dérouleront en trois parties :

. Etudes de la fertilité et des "performances" générales de la fonction reproductrice,

. Etudes tératologiques,

. Etudes péri-natales et post-natales.

Si le médicament doit être employé chez l'enfant, des études particulières seront effectuées en faisant la comparaison des résultats obtenus chez des individus ou animaux très jeunes à ceux obtenus chez des adultes, et ce à l'aide de méthodes expérimentales plus ou moins "sophistiquées".

L'excipient ou le véhicule ne doit pas être considéré (avec raison) comme inerte ou inoffensif et d'Aguanno (78) rapporte des manifestations toxiques et mêmes mortelles dues à ces excipients : ainsi un Elixir de Sulfanilamide dont le véhicule à base de diethylène-glycol était le vrai responsable des incidents, les comas observés chez des enfants traités pour des brûlures par un aérosol contenant de l'"hexylène-glycol", etc...

Nous pourrions continuer à citer des exigences de la F.D.A.. Nous préférons donner à titre d'exemple :

a) Un tableau de recommandations pour les études de toxicité chez l'animal,

b) Un résumé d'un "protocole" pour les études de la fonction reproductrice,

c) Un extrait d'un tableau général des "screenings pharmacologiques".

.../...

a) Tableau Synoptique des Recommandations (Source : F.D.A. Papers, Vol 2, n° 4 / MAI 1968)

Pour les études de toxicité animales

Catégories	Durée d'administration chez l'homme	Phase (1)	Toxicité subaiguë ou chronique (2)	Observations	Etudes Spéciales
ORALES OU PARENTERALES	Plusieurs jours	I, II, III	2 espèces, 2 semaines	Poids corporels Consommation de nourriture Comportement Hémogramme Tests de coagulation Tests des fonctions hépatiques et rénales Taux de glucose sanguin Examen ophtalmologique Etudes métaboliques Examens macro et microscopiques - organes et tissus appropriés	Pour l'administration parentérale des médicaments : Etudes sur l'irritation éventuelle Compatibilité sanguine
	Supérieure à 2 semaines	I	2 espèces, 2 semaines		
		II	2 espèces ; plus de 4 semaines		
		III	2 espèces, plus de 3 mois		
	Supérieure à 3 mois	I, II	2 espèces, 4 semaines		
		III	2 espèces, 3 mois		
		N.D.A.	2 espèces, plus de 6 mois		
	6 mois à illimité	I, II	2 espèces, 3 mois		
		III	2 espèces, 6 mois ou plus		
		N.D.A.	2 espèces, 12 mois (non rongeurs) 18 mois (rongeurs)		

Inhalation -[illegible]		I, II, III	4 espèces, 5 jours (3 heures / jour)		
[illegible]RMIQUES	Application isolée	I	1 espèce : une exposition [illegible] 24H suivie de 2 observations sur 2 semaines		
	[illegible]	II	[illegible] (sur peau intacte ou abrasée)		
	[illegible] court-terme	III	Co[illegible]		
	Application illimitée	N.D.A.	Comme ci-dessus, mais l'étude sur peau intacte poursuivie plus de 6 mois		
OPH[illegible]	Application isolée	1			
	Applications répétées	I, II, III	1 espèce, 3 semaines avec applications journalières [illegible] l'emploi [illegible]		Etudes de l'irritation oculaire [illegible]
		N.D.A.	1 espèce, durée [illegible] de la durée [illegible] du produit		

VAGINAL OU RECTAL	Application isolée	1			
	Applications répétées	I, II, III NDA	2 espèces : durée et nombre d'applications fixés par l'emploi proposé		Toxicité locale et générale après application vaginale ou rectale chez 2 espèces
COMBINAISONS DE MEDICAMENTS (3)		I			
		II, III, NDA	2 espèces, plus de 3 mois		DL 50 % par la voie appropriée comparée aux résultats pour chacun des composants étudiés une espèce.

NOTES :

1° Phases 1, 2, 3, sont les phases définies dans le § 130,0 des New Drugs Regulation ;

2° La toxicité aiguë doit être déterminée dans 3 ou 4 espèces ; les études de toxicité subaiguë et chronique par la voie utilisée chez l'homme ;

3° Quand les résultats de toxicité peuvent être obtenus pour chaque médicament séparé.

.../...

b) "Protocole ou guide [illegible] la fonction reproductrice (77, 78)

Ce "protocole" comprend trois parties, elles-mêmes subdivisées en diverses rubriques. Nous n'en donnerons le contenu que de deux rubriques choisies arbitrairement.

A. Protocole de base :
   1. Etude de la fertilité et des performances générales de la fonction reproductrice,
   2. Etudes tératologiques,
   3. Etudes péri-natales et post-natales.

B. Procédures expérimentales :
   1. Etude de la fertilité et des performances de la fonction reproductrice,
   2. Etudes tératologiques,
   3. Etudes péri-natales et post-natales.

C. Considérations particulières :
   1. Voie d'administration du médicament,
   2. Dosage du médicament,
   3. Espèces animales,
   4. Nombre d'animaux,
   5. Combinaisons de médicaments,
   6. Remarques.

Etudes tératologiques (procédure expérimentale) :

Pour ces essais on utilisera au moins deux espèces animales. Les espèces animales utilisées le plus fréquemment seront la souris, le rat et le lapin. L'administration et le traitement avec le médicament débutera suffisamment tôt et se poursuivra suffisamment longtemps pour couvrir la période d'organogénèse pour l'espèce utilisée. C'est ainsi que pour la souris la période de traitement partira du 6° jour au 15° jour de la gestation (le jour 0 étant celui où le sperme sera trouvé). Chez le lapin, la période correspondante sera du 6° au 18° jour. On utilisera des mâle non-traités pour la fécondation.

Les foetus seront extraits par césarienne un ou deux jours avant la date prévue de la parturition. On déterminera le nombre de foetus, leur emplacement dans la corne utérine et en corrélation avec le nombre de corps jaunes, les foetus vivants et morts ainsi que les premières et les dernières résorptions. Chaque foetus sera pesé et examiné soigneusement et immédiatement pour découvrir d'éventuelles anomalies.

Il est important que des anomalies internes puissent être décelées même en l'absence d'anomalies externes. Les foetus de rat peuvent être répartis au hasard en trois groupes, un tiers d'entre eux faisant l'objet alternativement de dissections ou de méthodes de coupe de Wilson pour découvrir d'éventuelles anomalies viscérales, et les deux tiers réduits à l'état

.../...

de squelette et colorés à l'alizarine. Dans une étude tératologique utilisant des lapins il est souhaitable de mettre la moitié des foetus dans une couveuse sur une période de 24 heures avec de fréquentes observations des survivants durant les 6 premières heures. Les foetus peuvent être conservés par des moyens appropriés pour une étude des anomalies viscérales et squelettiques.

Etudes péri- et post-natales -(procédure expérimentale)

La période d'administration du médicament à la femelle doit couvrir le tiers terminal de la gestation et se poursuivre durant la lactation jusqu'au sevrage. Un accent particulier doit être mis sur l'observation du travail et de la parturition, notamment sur les dystocies, le travail prolongé et retardé. La durée de la gestation sera calculée. On mentionnera le nombre des produits de la portée, le poids de chaque produit, etc... L'administration continue du médicament durant la période d'allaitement doit permettre la détection des effets contraires sur la lactation, sur l'instinct maternel comme l'action toxique du médicament ou de ses métabolites sur le nouveau-né par l'intermédiaire du lait maternel. On fera l'échange des produits de portée entre les femelles témoins et celles ayant reçu de fortes doses de médicaments afin d'élucider les causes ayant déterminé un faible taux de survivants si cela était observé. Comme des médicaments produisent des effets non décelables dans la première période de la vie de l'animal, on gardera ces produits jusqu'à l'âge adulte ; c'est ainsi que des médicaments peuvent être responsables d'un faible taux d'apprentissage du labyrinthe dans la période adulte, ou de stérilité dans la première génération.

c) Table des screenings pharmacologiques des médicaments avant leur mise sur le marché -extrait-

Méthode expérimentale	Espèces	Voie	Paramètres mesurés
Toxicité aiguë D.L. 50%	Souris	i.v.	Détermination de la toxicité aiguë et des effets pharmacologiques entraînés par le médicament
Effets sur la pression sanguine	Chien (anes.) Chat (anes.) Rat (non anes.)	i.v. i.v. v.o.	Modifications systoliques-diastoliques Mod. systoliques (plethysmographie
Effets cardiaques	Chien (anes.)	i.v.	Electrocardiographie et détermination de l'action inotrope.

.../...

Pression sanguine en réponse à des bioamines injectées par voie i.v.	Chien (anes.)	i.v.	Réponse à l'histamine, noradrénaline, sérotonine et à l'hypertension
	Chat (anes.)	i.v.	Effets en réponse à la sérotonine, histamine, acetycholine.
Système nerveux autonome périphérique	Chien (anes.)	i.v.	Effets sur les réponses à des stimuli électriques sur le nerf vague (réponse cardiaque)
	Chat (anes.)	i.v.	Effet sur la membrane nictitante en réponse à la stimulation électrique du nerf supérieur cervical (préganglionnique)
Effets sur le S.N.C.	Chien (anes.)	i.v.	Effet sur la pression sanguine en réponse à l'occlusion de la carotide et à la stimulation de la partie centrale du nerf vague
Effets respiratoires	Chien (anes.)	i.v.	Effet sur le rythme et l'amplitude
	Chat (anes.)	i.v.	Effet sur les bronches
Secrétion biliaire	Chien (anes. et non anes.)	i.v.	Effet sur la pression intrabiliaire et sur la secrétion biliaire.

Source d'AGUANNO (78), d'après "Compiled by Dr R.E. MOE and presented in Zbinden, G., Expérimental and Clinical aspects of drugs toxicity, Advan. Pharmacol. 2 : I - II2, 1963".

.../...

CONCLUSION

En résumé les expertises ou plus exactement les essais toxico-pharmacologiques sont dans le système américain à la charge des fabricants et ils sont exécutés avant le dépôt de la demande d'approbation auprès de la F.D.A. Les résultats doivent être consignés dans le dossier exigé préalablement soit aux essais cliniques soit à l'approbation du médicament. Il n'existe pas non plus comme en FRANCE d'expertises "officielles" réalisées par des experts choisis sur une liste. Les essais, sous la responsabilité d'un "sponsor" c'est à dire un responsable de la conduite des essais, sont effectués par les personnes que le "sponsor" estime les plus qualifiées. Il n'existe pas non plus de protocoles légaux ou réglementaires ou obligatoires : les "regulations" indiquent simplement un certain nombre de rubriques dont les contenus sont à fournir par le fabricant. Les "guidelines" ou lignes de conduite sont présentées par PACKSCHER comme une série de recommandations et non comme des protocoles devant être rigoureusement respectés dans ses moindres détails.

Cette apparence libérale du système américain est démentie par son fonctionnement car la F.D.A. peut fort bien formuler toutes les exigences imaginables : la demande d'approbation n'est acceptée que si le dossier apporte une "évidence substantielle" de sa sécurité d'emploi et son efficacité, et les termes qui dans l'alinéa (d) sec. 505 définissent cette évidence sont suffisamment souples pour permettre ces exigences. De plus, il existe au sein de la F.D.A. un office dit "Office of Scientific Evaluation" composé de pharmacologues, médecins, chimistes, statisticiens et autres spécialistes qui sont chargés d'apprécier les dossiers déposés pour "l'autorisation" des essais cliniques et la demande d'approbation. Des comités auxiliaires peuvent être créés pour donner des avis circonstanciés ; il peut être fait appel aux experts - c'est à dire des personnalités scientifiques d'une discipline donnée et ces "experts" peuvent assister aux délibérations de l'Office précité ou de tout autre organisme de la F.D.A.. Enfin la F.D.A. par l'intermédiaire de ses inspecteurs peut contrôler le travail du sponsor ou les procédures expérimentales utilisées par les expérimentateurs.

Ce système se caractérise avant tout par une méfiance extrême à l'égard du fabricant. Sans doute les exigences de la F.D.A. permettent la réunion de très nombreuses données scientifiques sur le médicament, données qui doivent tracer un tableau très précis de l'activité du produit notamment toxicologique et pharmacologique. Mais quand on songe au nombre effarant de documents fournis, on peut se demander si toutes ces données peuvent être appréhendées et exploitées. A trop vouloir prouver, la F.D.A. semble gaspiller une grande partie de l'activité des laboratoires américains contraints d'alimenter en documents ce nouveau Moloch.

o

o o .../...

I.2.2. Les projets européens

Trois nouveaux pays ont confirmé leur adhésion à la Communauté Economique Européenne : l'ANGLETERRE, le DANEMARK et l'IRLANDE. Par contre la NORVEGE a rejeté par le référendum du 19.09.1972 (avec 53,9 % de "non") le principe de son adhésion, motivée notamment par sa position en matière de pêches, activité importante de ce pays. Les anciens et les nouveaux partenaires de la C.E.E. possèdent, comme nous l'avons vu plus haut, des législations diverses voire disparates en matière de pharmacie et plus précisément en ce qui concerne les essais et les contrôles des médicaments. Par ailleurs, bien qu'ayant des caractères spécifiques limitant sa diffusion, le médicament reste dans le contexte économique actuel des 9 pays une marchandise. Aussi, les instances communautaires ne pouvaient pas ne pas élaborer des dispositions communes destinées à faire réaliser les grands principes du marché commun : libre circulation des biens, des capitaux et des marchandises, libre circulation des personnes.

Cependant l'article 59 du Traité de ROME prévoyait déjà d'une manière réaliste que:"la libération progressive des restrictions (en ce qui concerne les professions médicales, para-médicales et pharmaceutiques) sera subordonnée à la coordination de leurs conditions d'exercice dans les différents états membres". Du fait des aménagements, des mesures et des périodes transitoires sont nécessaires en particulier pour les nouveaux adhérents. Toutefois ni la Charte fondamentale - le traité de ROME - ni les principes, ni les structures du Marché Commun ne doivent être remis en cause. Cette Charte, de droit international, lie les neuf pays membres et subordonne leurs législations nationales aux décisions communautaires : ainsi une des sources du droit pharmaceutique est constitué par les directives européennes, et il n'est pas inutile de rappeler très rapidement comment s'établit le droit pharmaceutique européen.

A.1. Les sources du droit pharmaceutique européen

Un certain nombre d'institutions ont été prévues pour constituer le cadre juridique de la C.E.E. : les plus importantes d'entre elles sont le Parlement Européen, le Conseil des Ministres et la Commission Exécutive.

A.1. Les structures de la C.E.E.

A.1.1. Le Parlement Européen

Ce Parlement est composé de délégués des parlements des états membres et leur nombre est en rapport avec l'importance du pays représenté. Ses attributions sont extrêmement réduites, car il ne dispose pas du pouvoir législatif. Son activité essentielle réside dans la discussion du rapport général annuel qui lui est soumis par la Commission Exécutive.

.../...

Par contre son rôle consultatif est loin d'être négligeable : pour cela, il est aidé par des Comités Techniques (dont la Commission des Affaires Sociales et de la Santé Publique) chargés d'élaborer des projets de résolution.

A1.2. Le Conseil des Ministres

Organe essentiel de la C.E.E., le Conseil des Ministres est composé de neuf personnalités représentant chacune un des neuf pays et désignés par leur gouvernement respectif. Il est assisté d'un Comité de Représentants Permanents (pratiquemment les ambassadeurs accrédités des neuf pays) qui constitue lui-même des groupes de travail.

Ce Conseil prend les décisions politiques de la Communauté et dispose de l'équivalent d'un pouvoir législatif qui s'exprime soit par des règlements, soit par des directives.

A1.3. La Commission Exécutive

A la différence du Conseil, elle est permanente. Elle comprend treize membres choisis d'un commun accord par les états membres " en raison de leur compétence générale et offrant toute garantie d'indépendance". Les délibérations sont prises à la majorité simple de ses membres.

Elle veille à l'exécution du Traité de ROME. Elle dispose d'un pouvoir de décision propre qui lui permet d'émettre des règlements ou des décisions individuelles ou encore des recommandations. Mais sa tâche essentielle est de préparer les projets sur lesquels statuent le Conseil ou le Parlement. Pour ce faire, elle est aidée par les études des experts (ainsi le Pr TRUHAUT pour les colorants) désignés par les gouvernements au sein des commissions ou groupes de travail spécialisés.

A.2. Le fonctionnement du système

Il existe en fait une autorité bicéphale exercée par le Conseil des Ministres et la Commission. Le Conseil des Ministres prend des décisions, mais ne peut agir de la sorte que sur proposition de la Commission. Rien ne peut être décidé sans la volonté des gouvernements nationaux représentés au Conseil, mais l'initiative revient à la Commission.

De sorte que pour les affaires importantes, le Conseil ne peut décider que sur proposition de la Commission qui représente l'intérêt communautaire. De même les propositions de la Commission ne peuvent être modifiées que par un vote unanime du Conseil des Ministres. Si le Conseil ne parvient pas à statuer sur la proposition présentée par la Commission, celle-ci peut modifier sa proposition jusqu'à ce qu'elle soit acceptée par la majorité ou l'unanimité du Conseil.

La fonction de la Commission est donc fondamentale : par ses initiatives elle est à la source du droit européen (DILLEMANN-PLAT, DITTRICH, ALIN, 82, 83, 84).

.../...

A.3. Le droit Pharmaceutique Européen

A3.1. Son édification

C'est donc au Conseil des Ministres que revient la décision politique sur proposition de la Commission, et ce soit par des règlements, soit par des directives.

En effet le Conseil peut exercer ce pouvoir de décision sous forme de règlements dans toutes les matières ressortissant à la Communauté. Promulgués par le Journal Officiel de la C.E.E., les règlements deviennent applicables dans les états membres au même titre qu'une loi nationale et aucune législation ou juridiction ne peut y contrevenir.

Le Conseil peut agir indirectement sous forme de Directive qui lie "tout état membre, quant au résultat à atteindre, tout en laissant aux instances nationales la compétence quant aux formes et aux moyens" (DILLEMANN-PLAT, 82). Le Conseil ne peut adopter de telles directives qu'après consultation du Parlement Européen et du Conseil Economique et Social. De plus les directives en matière de santé doivent être pris à l'unanimité des membres du Conseil jusqu'à la fin de la période transitoire.

Il s'agit donc d'une procédure très longue, compliquée et mettant en jeu l'intervention de commissions, comités, etc... D'après DITTRICH (83) il faut compter "que trois à cinq ans s'écoulent entre la 1ère délibération et la mise en vigueur des dispositions arrêtées". C'est une vue optimiste de la situation que pourrait contredire le bilan de la pharmacie européenne.

Le droit pharmaceutique européen poursuit deux objectifs : le premier vise la libre concurrence, c'est à dire la libre circulation des marchandises, capitaux et des personnes, et le second le droit d'établissement. Jusqu'à ce jour il dispose de quelques règlements portant sur des points précis notamment le brevet et certaines de ses clauses, d'une directive et de propositions de directives.

A3.2. Le bilan

La première directive du 26 JANVIER 1965 (J.O.C.E., n° 22 du 9.2.1965, p. 369/65) modifiée par la directive du 28 JUILLET 1966 (J.O.C.E., n° 144, du 5.8.1966, p. 2658/66) a été adoptée : elle donne une définition européenne du médicament et les conditions requises pour les autorisations de mise sur le marché. Et c'est tout ; il reste toute une série de propositions élaborées par les commissions spécialisées et qui attendent patiemment leur sort. Il s'agit :

- de la proposition de 2° directive (65/305 C.E.E.) - Contrôles et exports - Nous y reviendrons ;

.../...

- la proposition de 3° directive (J.O.C.E., n° 14 du 24.02. 1968) ; reconnaissance mutuelle des autorisations de mise sur le marché ; c'est "le cheval de bataille" des Allemands ;

- la proposition de directive (67/623/C.E.E.) relative à la publicité des spécialités pharmaceutiques et de la notice ;

- la proposition de directive (67/89/C.E.E.) : matières pouvant être ajoutées aux spécialités pharmaceutiques en vue de leur coloration ;

- proposition de directive du Conseil relative aux protocoles d'essais des spécialités pharmaceutiques, proposition transmise au Conseil par la Commission Exécutive.

Devaient être mises en vigueur effective les 2° et 3° Directives ainsi que la directive relative aux colorants avant le 1er JANVIER 1972 (Groupe du Porte-Parole, Commission des Communautés Européennes, SEPTEMBRE 1969). Il n'est guère besoin d'insister sur le retard considérable qu'a subi ce calendrier. Cependant il semble qu'aux dernières nouvelles, les discussions aient repris activement à BRUXELLES et que des décisions importantes pourraient être prises rapidement.

A3.3. Les raisons de cet immobilisme

L'Europe de la Santé prévue pour 1970 n'existe pas à l'heure actuelle. Or depuis 1968 la libre circulation des marchandises est une réalité ; y échappe en très grande partie le domaine pharmaceutique. Les raisons de cet immobilisme sont nombreuses et complexes : s'il existe de puissants intérêts, l'industrie pharmaceutique ne constitue pas une activité économique fondamentale et les intérêts de la Santé Publique cèdent souvent le pas, comme du reste dans les gouvernements nationaux, devant les préoccupations agricoles ou les problèmes monétaires. A ces raisons peuvent être ajoutés les caractères particuliers de la médecine et des professions libérales, les politiques très diverses des gouvernements dans les domaines sanitaires et la disparité des situations sanitaires. De plus les responsables ou les autorités compétentes n'ont pas reçu la même formation d'un pays à l'autre : ils n'ont ni le même langage, ni les mêmes conceptions.

En ce qui concerne la libre circulation des médicaments c'est à dire desspécialités, les problèmes soulevés par les autorisations préalables et les reconnaissances mutuelles de ces autorisations voient s'affronter vivement les thèses françaises et allemandes avec en arrière plan des intérêts économiques et financiers. Le dénominateur commun de ces conflits réside dans la personne de l'expert car c'est l'expert qui juge ou apporte les preuves de l'innocuité, de l'effet thérapeutique, de la conformité qualitative et quantitative du médicament. C'est donc sur l'expert "que repose, en fin de compte, l'existence de la spécialité" (JOLY, 100).

.../...

Ajoutons pour mémoire l'extrême lenteur de la procédure des Communautés Européennes.

Il est nécessaire comme le souligne J.F. DENIAU (80) que les Communautés Economiques "délaissant le mythe de la croissance économique à tout prix" retrouvent "par une action plus dynamique dans le domaine social la vocation sociale et humaine conforme aux intentions des auteurs du Traité de ROME".

B. Les experts dans les autorisations de mise sur le marché

Il n'en demeure pas moins que les instances européennes ont déjà répondu aux deux questions majeures :

- qui doit donner l'autorisation ? la 1° directive en indique les conditions ;

- sur quoi doit être fondée l'autorisation préalable ? la même directive y répond partiellement et annonce la mission de l'expert qui est reprise par la proposition de deuxième directive.

B.1. La 1° Directive

D'une manière générale, elle se rapproche beaucoup des thèses françaises en matière d'autorisation de mise sur le marché. Elle donne dans ses articles 1 et 2 (chapitre 1°) les définitions européennes du médicament et de la spécialité.

Les conditions nécessaires pour l'obtention de cette autorisation font l'objet du 2° chapitre. L'article 3 précise que l'autorisation doit être délivrée "par l'autorité compétente de cet état membre". D'après l'article 4, le "responsable de la mise sur le marché introduit une demande auprès de l'autorité compétente de l'état membre", et pour cela il lui fournit un dossier contenant les renseignements classiques sur la spécialité et son fabricant. Dans ce dossier doivent figurer les résultats des essais physicochimiques, biologiques ou micro-biologiques, pharmacologiques et toxicologiques et cliniques (art. 8, chapitre 2).

"Toutefois :

a) Une documentation bibliographique relative aux essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques peut tenir lieu de la présentation des résultats y afférents lorsqu'il s'agit :

- d'une spécialité déjà exploitée ayant été expérimentée d'une manière suffisante sur l'homme pour que ses effets, y compris les effets secondaires, soient déjà connus et figurent dans la documentation bibliographique ;

.../...

- d'une spécialité nouvelle dont la composition en principes actifs est identique à celle d'une spécialité déjà connue et exploitée ;

- d'une spécialité nouvelle renfermant uniquement des composants connus déjà associés en proportion comparable dans les médicaments et suffisamment expérimentés et déjà exploités ;

b) De ce qui concerne une spécialité nouvelle renfermant des composants mais qui n'ont pas encore été associés dans un but thérapeutique, les essais concernant ces composants peuvent être remplacés par la présentation d'une documentation bibliographique".

Ainsi est annoncée la mission de l'expert, puisque se pose tout de suite le problème d'apprécier la valeur de ces essais. La réponse est fournie par la proposition de deuxième directive.

Deux points à signaler dans la première directive : d'abord le souci de limiter la durée de la procédure, durée qui ne doit excéder 120 jours (une prorogation exceptionnelle de 90 jours peut être autorisée). Ceci, tout doit être vérifié avant le dépôt de la demande. Dans l'esprit européen, les essais ou expertises doivent accompagner la demande : ils ne peuvent en faire partie comme dans l'ancien visa français. D'autre part, l'article 9 précise que l'autorisation accordée ne limite pas la responsabilité de droit commun du fabricant ou du responsable de la mise sur le marché.

B .2. Contrôles et expertises (cfr. titre 2e Directive)

C'est cette proposition (65/305/C.E.E.) qui introduit les experts et les "expertises" dans la procédure d'autorisation de mise sur le marché. Le Parlement Européen et le Comité Economique et Social ont exprimé leurs avis en la matière dans le J.O.C.E. respectivement les n° 96 du 26.6.1965, p. 1678/65 et n° 107 du 19.6.1965, p. 1829/65.

Tout d'abord, le 5° alinéa des considérants tente de préciser les obligations respectives du fabricant et de l'administration compétente afin de "réduire les disparités" constatées dans le contrôle des spécialités pharmaceutiques, contrôle ayant une "importance primordiale" pour les auteurs du texte.

Ce que l'administration ou plus exactement l'Etat (en principe les décisions sont prises à l'échelon le plus élevé) a pour tâche est précisé dans l'article 1° du Chapitre 1° ayant trait aux demandes d'autorisation de mise sur le marché.

.../...

En effet les documents nécessaires à la constitution du dossier et fournis par le fabricant (c'est à dire les rapports d'essais) sont "soumis pour avis à des experts possédant les qualifications techniques ou professionnelles nécessaires, avant d'être présentés aux autorités compétentes".

La mission des experts est définie par l'article suivant (art. 2) que nous reproduisons intégralement :

"Les experts visés à l'article premier donnent leur avis :

1. Sur les méthodes de contrôle prévues à l'article 4, alinéa 2, point 7 de la directive du 26 JANVIER 1965, ainsi que sur les résultats obtenus par ces méthodes ;

2. Sur les résultats des essais physico-chimiques ou biologiques ou microbiologiques, pharmacologiques ou toxicologiques, cliniques effectués".

Les administrations nationales ou autorités compétentes procèdent à la vérification du dossier : elles examinent si les avis formulés par les experts sont exhaustifs et concluants. Ainsi les administrations peuvent se voir reconnaître un droit de contrôle sur les experts et au besoin les expertises. Si nécessaire, elles peuvent exiger du fabricant un complément d'information. Enfin, ces mêmes autorités compétentes décident de la suite à donner à la demande d'autorisation préalable.

Par conséquent, la mission des experts européens se démarque de celle des français. A vrai dire, la place de l'expert européen n'est pas située de façon nette. Les experts français effectuent les essais tandis que les experts européens se prononcent sur les méthodes de contrôle prévues par le fabricant et les résultats des essais, c'est à dire sur leur validité, mais sans pour cela faire partie de l'administration compétente ou responsable. Ce ne sont pas des sur-experts puisque leurs avis sont examinés par les administrations compétentes. On voit mal d'ailleurs comment et sur quelles bases ces administrations peuvent entreprendre cet examen ; les termes "exhaustifs et concluants", qualités que doivent posséder les avis des experts, sont vagues et laissent la porte ouverte à de multiples interprétations.

En fait, la fonction essentielle des experts européens est de réaliser l'évaluation des essais et de leurs résultats. Cette évaluation constitue l'élément fondamental des autorisations de mise sur le marché et peut contribuer à leur harmonisation tant dans un pays donné qu'au sein de la C.E.E. Cette fonction apparaît donc plus importante que la ou les personnes effectuant ces essais et c'est elle qui peut servir de base à un compromis entre les différentes thèses européennes en présence. Car le but final est de prouver l'innocuité et l'efficacité thérapeutique du médicament. On peut agir soit sur les personnes conduisant les essais, soit sur l'évaluation de ceux-ci, soit sur les deux à la fois. Les instances européennes ont préféré mettre l'accent sur l'évaluation des résultats.

.../...

Les fonctions des experts européens appellent d'autres remarques. La proposition de 2° Directive est muette sur les conditions de nomination et d'agrément des experts. Elle ne précise pas l'autorité qui jugera de la qualification de l'expert. D'après JOLY (100), le Comité Economique et Social avait proposé que l'expert "soit agréé par l'autorité compétente de son pays et que soient prévus des critères communs d'agrément, la reconnaissance mutuelle de ces agréments et la création d'une procédure de recours contre ces décisions". Par ailleurs, la responsabilité d'un expert étranger (en cas de faute professionnelle notamment) peut être mise en cause, mais toujours d'après JOLY (100) les dispositions du Droit Commun International pourraient être applicables en ce cas.

Enfin le chapitre VI dans son article 13 prévoit l'élaboration de normes communes et de protocoles applicables aux essais des médicaments. Ces derniers ont fait l'objet d'une proposition de directive émanant de la Commission Exécutive et transmise au Conseil des Ministres au cours du premier trimestre 1971.

B .3. Normes et Protocoles des essais des spécialités

Cette proposition de directive débute par des considérations générales et un exposé des motifs qui sont intéressant à connaître car ils précisent les rôles respectifs des experts, des autorités compétentes et des essais. Ces autorités décident de l'octroi ou du refus de l'autorisation préalable, et "pour rendre plus sûr ce jugement, la proposition de 2° Directive prévoit l'intervention d'experts hautement qualifiés pour la constitution de la documentation". Car le problème pour ces autorités n'est pas tellement d'enregistrer des données telles que les résultats d'essais mais "de les interpréter", et nous avons vu que les notions "d'efficacité" et de "nocivité" ont une signification très relative et subjective d'un expert à l'autre. La Commission n'a pas perdu de vue ce problème, "puisqu'il est possible d'admettre qu'un cytostatique actif présente une plus grande toxicité qu'un anti-acide actif". Est donc introduite la notion de "balance", c'est à dire une appréciation réaliste de l'activité ou bénéfice par rapport à sa toxicité.

Les considérants de la proposition insistent beaucoup sur la nécessité d'harmoniser les conditions de l'octroi des autorisations préalables de façon à faciliter la circulation des spécialités pharmaceutiques. Pour cela, il est indispensable de fixer des règles communes pour la conduite des essais, des critères communs d'évaluation des résultats afin de prévenir les divergences d'appréciation. Mais aux yeux des auteurs de la proposition, c'est la qualité des essais qui est essentielle et par conséquent "les essais effectués conformément aux présentes dispositions (de la proposition de la directive) doivent être recevables, sans égard à la nationalité des experts qui y procèdent et au lieu où ils sont effectués". Par ailleurs, comme les notions de nocivité et d'effet thérapeutique peuvent

.../...

évoluer à la suite de nouvelles découvertes scientifiques, les normes et protocoles devront être adaptées régulièrement et au moins une fois tous les cinq ans au progrès scientifique".

Il est indispensable que :

- les données relatives aux caractéristiques de la spécialité (identité, composition qualitative, etc...) soient très précises,

- qu'il y ait un schéma commun pour la présentation des données,

- que soient dégagés des principes communs pour l'exécution des essais,

- et qu'il en soit de même pour l'appréciation des demandes d'autorisation.

Nous avons déjà dit que nous laissons de côté les essais analytiques et cliniques. Les essais toxico-pharmacologiques sont, eux, une succession de cas particuliers : aussi la proposition de directive ne recommande pas de méthodes standardisées d'essais. D'une manière générale les auteurs incitent à la plus grande prudence et rappellent "que le caractère évolutif de la science et des techniques de contrôle mises en oeuvre interdisent de donner une valeur absolue à toutes ces normes et protocoles". La Commission se réserve le droit de réévaluer ces protocoles en fonction des progrès de la science ou d'en confier le soin à un futur Comité qui serait chargé selon le voeu de certains états, de l'examen des demandes d'autorisations à l'image du Service Commun Benelux d'enregistrement.

Comme nous avons fait plusieurs fois allusion à ces protocoles européens d'essais toxico-pharmacologiques, nous croyons utile d'en donner le texte integral comme suit :

ESSAIS PHARMACOLOGIQUES ET TOXICOLOGIQUES

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation en vertu de l'article 4, point 8 de la directive du 26 JANVIER 1965 sont donnés conformément aux prescriptions des chapitres I et II ci-après :

Chapitre I : Conduite des Essais

A. Introduction

Les essais pharmacologiques et toxicologiques doivent mettre en évidence :

1) les limites de toxicité, ses effets dangereux ou indésirables éventuels dans les conditions d'emploi prévus chez l'homme, ceux-ci devant être estimés en fonction de la gravité de l'état pathologique ;

.../...

2) ses propriétés pharmacologiques en relation qualitative et quantitative avec l'emploi préconisé chez l'homme. En outre, il est recommandé d'éclairer les cliniciens sur l'utilité possible du produit en thérapeutique.

B. Toxicité

1. Toxicité par administration unique (dite toxicité "aiguë")

On entend par là l'étude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques qu'il est possible de rencontrer après administration unique de la ou des substances actives contenues dans les proportions où lesdites substances sont présentes dans la spécialité elle-même. Chaque fois que cela sera réalisable, la forme pharmaceutique sera elle-même soumise à une épreuve de toxicité aiguë.

Cette étude décrira la symptomatologie observée y compris les phénomènes locaux et fournira, autant que cela est possible, l'indication de la D.L. 50 % avec ses limites de confiance (95 %). La durée de l'observation des animaux sera précisée par l'expert et elle ne sera pas inférieure à une semaine.

La toxicité aiguë doit être effectuée sur au moins deux espèces de mammifères de souche définie et normalement par au moins deux voies d'administration : l'une étant identique ou semblable à celle préconisée pour l'usage humain, l'autre une voie capable d'assurer la résorption du produit. Cette détermination doit être effectuée sur un nombre égal d'animaux mâles et femelles.

Dans le cas d'associations l'étude sera effectuée de façon à vérifier s'il y a ou non des phénomènes de potentialisation.

2. Toxicité par administration réitérée (dite "subaiguë" et "chronique")

Les épreuves de toxicité par administration réitérée ont pour objet de mettre en évidence les altérations fonctionnelles et/ou anatomo-pathologiques à la suite d'administrations répétées de la substance ou de l'association des substances examinées et d'établir les conditions de leur apparition en fonction de la posologie.

D'une façon générale, il est souhaitable que deux épreuves soient réalisées : une à court terme (durée de deux à quatre semaines), l'autre à long terme dont la durée dépend des conditions d'application clinique. Cette dernière a pour but de vérifier les limites d'innocuité expérimentale du produit examiné et sa durée habituelle est de trois à six mois.

Pour les médicaments devant s'administrer à dose unique chez l'homme, une seule épreuve (deux à quatre semaines) sera réalisée.

.../...

Si toutefois, compte-tenu de la durée éventuelle d'emploi chez l'homme, l'expérimentateur responsable juge convenable d'adopter des durées d'expérimentation différentes -par excès ou par défaut- de celles indiquées ci-dessus, il est tenu d'en fournir une justification adéquate. Il doit également fournir la justification des doses choisies.

Les expérimentations par administration réitérée devront être effectuées sur deux espèces de mammifères dont l'une ne doit pas appartenir à l'ordre des rongeurs et le choix du ou des moyens d'administration devra tenir compte de ceux prévus pour l'emploi thérapeutique et des possibilités de résorption. Le mode et le rythme des administrations devront être clairement indiqués.

Il est utile de choisir la dose la plus élevée de façon à faire apparaître des effets nocifs, les doses inférieures permettant de situer alors la marge de tolérance du nouveau produit chez l'animal.

Les conditions expérimentales et les contrôles mis en oeuvre devront être établis compte-tenu de l'importance du problème envisagé et permettre l'estimation des limites de confiance, chaque fois que cela est possible et tout au moins en ce qui concerne les petits rongeurs de laboratoire.

L'appréciation des effets toxiques sera faite sur la base de l'examen du comportement, de la croissance, de la formule sanguine et des épreuves fonctionnelles, particulièrement celles se rapportant aux organes excréteurs, ainsi que sur la base des compte-rendus nécropsiques accompagnés des examens histologiques qui s'y rattachent. Le choix du type et de l'étendue de chaque catégorie d'examen est en rapport avec l'espèce animale utilisée et sont laissés au jugement de l'expérimentateur.

Dans le cas d'associations nouvelles de médicaments déjà connus et étudiés d'après les présentes normes ou de médicaments qui n'ont pas été étudiés d'après les présentes normes mais qui sont largement acceptés en thérapeutique depuis au moins trois années, les essais à long terme pourront être simplifiés d'une manière adéquate et justifiée par l'expérimentateur, sauf dans le cas où les toxicités aiguë et subaiguë auront révélé des phénomènes de potentialisation.

Un excipient utilisé pour la première fois dans le domaine pharmaceutique sera considéré comme un principe actif.

C. Toxicité Foetale

Cette étude consiste à examiner les phénomènes toxiques, notamment tératogénétiques, qu'il sera possible d'observer dans le produit de conception lorsque le médicament est administré à la femelle durant la gestation.

.../...

Bien que ces essais n'aient jusqu'à présent qu'une valeur prévisionnelle limitée en ce qui concerne la transposition des résultats à l'espèce humaine, on estime qu'ils permettent de recueillir des informations importantes lorsque les résultats montrent des accidents tels que résorptions, anomalies, etc...

La non-réalisation de ces essais, soit pour les médicaments qui d'habitude ne sont pas employés par les femmes susceptibles d'avoir des enfants, soit pour d'autres cas, devra être justifiée d'une manière adéquate.

Les essais en question seront effectués au moins sur deux espèces : le lapin (d'une race sensible à des substances reconnues douées de toxicité foetale) et le rat ou la souris (en précisant la souche) ou éventuellement une autre espèce animale.

Les modalités de l'expérience (nombre d'animaux, doses, moment de l'administration et critères d'évaluation des résultats seront déterminés en tenant compte de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier et de la signification statistique que les résultats doivent atteindre.

D. Examen de la fonction reproductrice

Si les résultats des autres expérimentations effectuées laissent apparaître des éléments de nature à faire soupçonner des altérations dans la fécondité mâle ou femelle, cette dernière devra être contrôlée de manière adéquate.

E. Cancérogénèse

Des expérimentations de nature à révéler des effets de ce genre sont indispensables :

1) pour les produits qui présentent une analogie chimique étroite avec des composés reconnus cancérogènes ou cocancérogènes,

2) pour les produits qui, lors de l'étude toxicologique à long terme, ont provoqué des manifestations suspectes.

F. Pharmacodynamie

On entend par là l'étude des variations provoquées par le médicament dans les fonctions des organismes, que celles-ci soient normales ou expérimentalement altérées.

A ce sujet on estime que cette étude doit être effectuée en suivant deux directives séparées.

.../...

La première doit décrire de manière adéquate les actions qui sont à la base des applications pratiques préconisées, en exprimant les résultats sous forme quantitative (courbes dose-effet, temps-effet, ou autres), et, autant que possible, en comparaison avec un produit dont l'activité est bien connue. Si un produit est présenté comme ayant un coefficient thérapeutique supérieur, la différence doit être démontrée avec l'appui des limites de confiance.

La seconde doit fournir une caractérisation générale du produit en visant spécialement la possibilité d'effets collatéraux. En général, il est convenable d'explorer les principales fonctions, aussi bien de la vie végétative que de la vie de relation, et cette exploration doit être d'autant plus approfondie que les doses pouvant évoquer les effets secondaires se rapprochent de celles responsables des actions principales pour lesquelles le produit est proposé.

Les techniques expérimentales, lorsqu'elles ne sont pas habituelles, devront être décrites de façon à permettre leur reproductibilité et l'expérimentateur devra démontrer leur valeur heuristique. Les données expérimentales seront présentées de façon explicite et, pour certains types d'essais, leur signification statistique fournie.

Sauf justification appropriée, on recherchera aussi l'éventuelle modification quantitative des effets à la suite de la répétition des doses.

En ce qui concerne les associations médicamenteuses, elles doivent découler soit de prémisses pharmacologiques, soit d'indications cliniques.

Dans le premier cas, l'étude pharmacodynamique devra mettre en lumière quelles sont les interactions qui rendent l'association elle-même recommandable pour l'usage clinique.

Dans le second cas, la justification du mélange étant demandée à l'expérimentation clinique, le pharmacologue recherchera si les effets attendus de l'association peuvent être mis en évidence chez l'animal et il contrôlera au moins l'importance des effets collatéraux.

Si une association comporte une substance active nouvelle, cette dernière doit avoir fait l'objet d'une étude approfondie préalable.

G. Pharmacocinétique

On entend par là le sort que le médicament subit dans l'organisme. Elle comprend l'étude de l'absorption, de la répartition, de la biotransformation (ou métabolisme) et de l'élimination.

.../...

L'étude de ces différentes phases peut être effectuée à l'aide de méthodes physiques, chimiques ou biologiques, ainsi que par l'observation de l'activité pharmacodynamique même du produit.

Les informations concernant la répartition et l'élimination [illegible] chimiothérapeutiques (antibiotiques, etc...) et pour ceux dont l'usage repose sur des effets non pharmacodynamiques (notamment des nombreux moyens de diagnostic, etc...) et dans tous les cas où les renseignements obtenus sont indispensables pour l'application chez l'homme.

Pour les produits doués d'effets pharmacodynamiques, l'examen pharmacocinétique est souhaitable et peut donner des informations importantes.

Dans les cas d'associations nouvelles de médicaments déjà connus et étudiés d'après les présentes normes ou de médicaments qui n'ont pas été étudiés d'après les présentes normes mais qui sont connus et largement acceptés en thérapeutique humaine depuis au moins trois années, les recherches pharmacocinétiques ne seront pas exigées si les essais toxicologiques et l'expérimentation clinique ont suffisamment caractérisé lesdites associations.

H. Médicaments à usage topique

Dans le cas où l'usage topique d'un médicament (principes actifs et excipients) est prévu, on doit étudier la résorption, et s'il est prouvé que celle-ci est négligeable, les essais de toxicité par administration réitérée par voie générale, les essais de la toxicité foetale et le contrôle de la fonction reproductrice pourront être éliminés.

Cependant, si lors de l'expérimentation clinique la résorption est démontrée, la toxicologie chez l'animal doit être réalisée. [illegible] locale après application répétée devront être particulièrement soignés et comporter des contrôles histologiques : les recherches sur la possibilité de sensibilisation devront être envisagées et le pouvoir cancérogène sera recherché dans les cas prévus au paragraphe.

Chapitre 2 - Présentation des renseignements et documents

Comme dans tout travail scientifique, le dossier des expérimentations pharmacologiques et toxicologiques concernant les médicaments nouveaux doit comprendre :

a) Une préface permettant de situer le sujet, accompagnée éventuellement des données bibliographiques utiles ;

.../...

b) Un plan expérimental détaillé avec la justification éventuelle de certains essais prévus ci-dessus, une description des méthodes suivies, des appareils et du matériel utilisés, de l'espèce, de la race ou de la souche des animaux, de leur origine, de leur nombre et des conditions d'environnement et d'alimentation adoptées et, entre autres, s'ils sont "SPF" ou traditionnels ;

c) Tous les résultats importants obtenus, favorables et défavorables, les données originales détaillées de façon à permettre leur appréciation critique, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur. A titre d'explication et d'exemple, les résultats pourront être accompagnés de documents reproduisant des tracés kymographiques, des microphotographies, etc...

d) Une discussion objective des résultats obtenus fournissant des conclusions sur les propriétés pharmacologiques et toxicologiques du produit, sur ses marges de sécurité chez l'animal et ses effets secondaires éventuels, sur ses champs d'application, sur les [illegible] incompatibilités possibles ;

e) On éclairera le mieux possible le clinicien sur l'utilité du produit proposé. La discussion sera complétée par des suggestions sur les possibilités de traitement des intoxications aiguës et des effets secondaires éventuels chez l'homme ;

f) Un résumé et des références bibliographiques exactes.

o

o o

2° PARTIE

ANALYSE COMPAREE DES SOLUTIONS

2ème PARTIE : ANALYSE COMPAREE DES SOLUTIONS

INTRODUCTION

.1. Valeur des essais et des aperçus

DARRE (79) indiquait déjà qu'en 1948 un produit nouveau coûtait 830.000 $ et en 1961 5 millions de dollars. Une autre statistique (DARRE, 79) montrait qu'entre 1952 et 1963, pendant que le chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique avait [illegible], les frais de recherche avaient été multipliés par 7,2 et le prix de revient d'un médicament nouveau par 9,7. Plus récemment, le rapport BOUTET (117) a souligné l'évolution du coût de la recherche : aux ETATS-UNIS 11 produits nouveaux ont été élaborés en 1969 (contre 35 en 1951 et 28 en 1962) pour un coût total de 560 millions de dollars (50 en 1951 et 250 en 1962). Rappelons que cet effort financier considérable est pratiquement supporté en FRANCE par la seule industrie pharmaceutique à la différence d'autres pays.

Ainsi le médicament nouveau se modifie et coûte de plus en plus cher. Les essais toxico-pharmacologiques, qui constituent l'un des aspects de la mise au point du médicament et de la recherche thérapeutique, deviennent de plus en plus complexes, de plus en plus longs à réaliser et par là onéreux. Toutefois, ils demeurent fondamentaux pour la définition de l'activité [illegible] et constituent les prolégomènes de son application clinique. Et la protection de la Santé Publique n'a pas de prix : elle ne saurait admettre ni de frontières, ni de "couleur", ni de limitations, d'autant plus que ce sont les fabricants qui récueillent l'essentiel du profit tiré de la vente de leurs médicaments. Un compromis doit être trouvé entre la stimulation de la recherche pharmaceutique et la [illegible] Publique.

....

Car si les médicaments deviennent plus actifs, leur toxicité augmente également : ceci est illustré par l'incidence des décès imputables à la chimiothérapie d'après les statistiques hospitalières américaines et a été souligné par le dernier congrès de POITIERS (1972) consacré aux maladies thérapeutiques. A cette dernière occasion, l'aspirine a été remise en accusation, l'aspirine pourtant bien connue des toxicologues. On ne peut plus considérer comme des "bavures" ou des incidents marginaux les affaires périodiquement relatées par la presse : le Talc Morhange, le scandale des noirs

.../...

américains abandonnés sans traitement pour leur syphilis ("le Monde" du 17.10.1972) ou les cancérologues de Cincinnati ou encore la dernière affaire de l'Orphelinat de MEUDON. Certains auteurs ont récemment exprimé leurs préoccupations devant l'utilisation abusive des antibiotiques. Ces préoccupations trouvent un écho au sein de l'O.M.S., et un rapport du Dr H. FRIEBEL (91) a braqué les projecteurs de l'actualité sur le pharmacologue.

Les essais toxico-pharmacologiques et ceux qui les conduisent ne sont pas les seuls en cause. Les essais cliniques qui en FRANCE prêtent le flanc à de sérieuses réserves le seraient davantage. Mais il est possible de se demander si ces essais toxico-pharmacologiques sont satisfaisants dans leurs résultats, et pour cela les statistiques françaises et suisses tirées de l'instruction des demandes d'autorisation ou d'enregistrement peuvent donner quelques éléments de réponse.

. Le Visa Français (d'après l'ANNUAIRE LABOPHARMA 1972, 55).

- Nombre de visas accordés au cours des dernières années :

1968	... 611	1970	... 739
1969	... 799	1971	... 717

- Mesures administratives en 1971

Nombre de dossiers de demande de visas déposés... 790
Nombre de visas accordés..... 717
Nombre de mesures d'instructions de l'année..... 915
Nombre d'autorisations de débit accordées..... 702

- Visas officiels publiés au Journal Officiel pendant l'année 1971

Nombre total = 597 délivrés entre le 29 JUIN 1970 et le mois de mars 1971 ; le classement selon la nature des produits donne :

Produits nouveaux..... 61
Formes nouvelles..... 101
Associations nouvelles..... 145
Autres spécialités..... 290 (modifications, transferts, produits connus).

.../...

- Statistiques sur les mesures d'instruction

Sur 2.129 demandes de visas pour 73 séances, c'est à dire environ 20 mois, les résultats ont été les suivants :

Mesures d'instruction..... entre 900 et 1.000
Rejets..... 12
Avis favorables pour les autres produits.

Ainsi un dossier sur deux est considéré comme satisfaisant. Si le rejet pur et simple est très rare, il semble toutefois que des progrès pourraient être réalisés dans la présentation des résultats d'essais. En effet, quels sont les motifs de ces mesures d'instruction ?

Analyse

- Formule développée demandée..... 18
- Erreur dans les dénominations scientifiques..... 15
- Constantes physico-chimiques incomplètes ou incorrectes 75
- Précisions insuffisantes pour les produits biologiques. 51
- Conservateurs non conformes à la législation..... 38
- Résultats de contrôle différents [illegible]..... 105
- Techniques insuffisantes..... 229
- Identifications dans les produits terminés non spécifiques..... 50
- Stabilité non satisfaisante..... 10
- Différences entre le dossier de l'expert et celui du laboratoire..... 47

TERATOLOGIE..... 70
ESSAIS BIOLOGIQUES insuffisants..... 20

Clinique

- Nombre d'observations insuffisants..... 26
- Indications non vérifiées..... 13
- Divers..... 89

Il apparaît ainsi que l'examen de la partie analytique du dossier est beaucoup plus sévère que celui de la partie pharmacologique et clinique.

.../...

L'ENREGISTREMENT SUISSE (d'après le Rapport annuel 1971 de l'O.I.C.M., p. 52, 47).

Motifs de refus	1970 Nombre	1970 %	1971 Nombre	1971 %
- Documentation insuffisante dans le domaine :				
Pharmacologie/ toxicologie.....	5	3,2	2	0,9
Clinique.....................	37	23,9	56	24,3
Pharmacologie, toxicologie et clinique....................	75	48,4	92	40,0
- Autres motifs de refus (combinaisons irrationnelles, prix exagéré).	38	24,5	80	34,8
	155	100	230	100

On peut remarquer que là encore les refus aux justifications toxico-pharmacologiques sont moins nombreux que ceux opposés aux justifications cliniques ou de l'ensemble des trois disciplines (pharmacologie, toxicologie et clinique).

Bien sûr, il aurait été très intéressant de connaître les motifs exacts de ces refus aux justifications toxico-pharmacologiques tant dans l'A.M.M. française que dans l'enregistrement suisse, car telles qu'elles sont présentées, ces statistiques ne sont pas comparables [illegible] malgré nos recherches insuffisantes.

Cependant, il ne faudrait pas croire, au regard du faible nombre de refus dans le domaine pharmaco-toxicologique, que ces essais soient mieux réalisés, et en ce sens la statistique française apparaît trompeuse. En effet, on peut dire que le domaine de l'analyse est celui de l'exactitude de l'obligation de résultats : il est donc plus facile d'évaluer rigoureusement les résultats des essais analytiques, de les critiquer sur des bases solides. Il ne peut être de même pour les experts pharmaco-toxicologues [illegible], ne serait-ce qu'en raison de la nature de l'un [illegible] de l'expérience à savoir le "réactif

animal". Le contrôle de ces essais ne peut s'exercer que sur les qualifications professionnelles des expérimentateurs ou par la description minutieuse des essais.

.2. Les problèmes de l'expérimentation biologique

Ces problèmes d'expérimentation, communs aux deux types d'essais (pharmacologique et toxicologique) sont si nombreux qu'il serait vain de tous les recenser dans le cadre de cette étude. Nous voudrions simplement attirer l'attention sur les plus marquants d'entre eux et par là sur les caractères spécifiques des essais biologiques.

Les essais toxico-pharmacologiques sont fondés sur la mesure ou la description de la réponse du "réactif animal" à un produit donné. Cette réponse est soit du type "tout ou rien" (les essais de toxicité aiguë notamment, ou encore l'apparition de convulsions chez la souris après injection d'insuline, etc...) ou du type d'intensité variable ou graduelle (la modification de la pression sanguine par l'adrénaline, ou les effets atropiniques, etc...).

Mais le caractère majeur de cette réponse est sa variabilité d'un animal à l'autre. Les exemples sont classiques ; citons la détermination de la dose minimum mortelle de poudre de digitale chez le chat par la méthode d'HATCHER-MAGNUS : BURN (cité par VALETTE, 130) trouve les valeurs suivantes pour trois animaux : 75,92, et 126 mg/kg. Il s'en suit qu'en biologie aucune mesure quantitative n'a de valeur en soi et que tous les résultats doivent être traités statistiquement. Diverses méthodes, bien connues sous les noms de TREVAN, MILLER-TAINTER, BLISS et autres, permettent de déterminer par exemple les D.L. 50 % d'un produit, mais ce qu'il ne faut pas oublier, c'est que ces valeurs obtenues ne sont en fait valables que pour les lots d'animaux ayant servi à la détermination de ces D.L. 50 %. Bien plus, une étude américaine a montré que pour un même produit et sur des animaux de même race et de même souche la détermination de la D.L. 50% variait d'un expérimentateur à l'autre ! Au demeurant ces méthodes statistiques sont suffisamment connues pour que nous n'y insistions pas davantage en dehors de leur importance.

Les mesures en biologie sont entachées de deux types d'erreurs :

- les unes sont dites erreurs systématiques ou constantes, et tiennent soit à l'"équation personnelle" de l'expérimentateur, soit aux instruments de mesure,

- les autres sont dites variables et sont la conséquence d'un certain nombre de paramètres variables et liés au réactif animal.

Le souci de l'expert sera précisément de réduire autant que possible l'influence de ces paramètres qui peuvent

.../...

fausser entièrement l'expérience. Il serait utile que des réunions d'experts fassent régulièrement le point sur ces problèmes de méthodologie, afin que soit assurée l'homogénéité des conditions expérimentales dont le Pr BERTRAND vient de souligner l'importance.

2.1. Le patrimoine génétique (Cf. rôle BERTRAND, 59)

L'homogénéité de ce patrimoine peut être obtenue par accouplement consanguin (frère-sœur). Elle donne de bons résultats que pour les études de cancérogénèse et immunologiques. Dans les autres essais biologiques les résultats sont décevants car la consanguinité augmente la proportion de caractères défavorables malformatifs ou létaux, et les animaux sont en définitive beaucoup plus fragiles. Une homogénéité génétique modérée est enfin de compte préférable.

2.2. La flore microbienne

Là aussi, il convient d'assurer l'homogénéité microbienne qui est un facteur important, car les infections et infestations fréquentes et variées dans les colonies animales perturbent très souvent les expérimentations animales. Or l'élevage d'animaux "conventionnels" est très difficile et exige de strictes barrières sanitaires. C'est pourquoi l'obtention d'animaux : I.O.P.S. (Indemnes d'Organismes Pathogènes Spécifiques), E.O.P.S. (Exempts d'Organismes Pathogènes Spécifiques), S.P.F. (Specific Pathogen Free), C.O.B.S. (Caesarean Originated Barrier Sustained), ces derniers étant dits parfois axéniques (exempts de germes et de parasites), est sans doute plus onéreuse mais permet de travailler sur des lots plus réduits. Ces méthodes appliquées à la souris et au rat doivent être étendues à d'autres espèces telles que le lapin et le cobaye, puisqu'il s'agit d'éliminer un paramètre inutile voire nuisible, c'est-à-dire l'infection sans signification pour l'expérimentation.

2.3. L'environnement

L'homogénéité "écologique" vise à stabiliser les facteurs de milieu multiples qui peuvent perturber gravement l'expérimentation animale. Il s'agit principalement de l'habitat et du milieu, des facteurs nutritionnels et des facteurs sociaux. Ces facteurs ne sont pas toujours surveillés scrupuleusement car ils correspondent à des tâches d'entretien, donc de routine abandonnées à du personnel technique plein de bonne volonté mais n'ayant pas toujours la qualification requise. On peut regretter à ce sujet que les études pharmaceutiques n'attirent pas suffisamment l'attention des toxicologues sur ces problèmes.

.../...

Il arrive en fin de compte que les vétérinaires soient plus qualifiés et préférés aux yeux des industriels pour la conduite des essais toxico-pharmacologiques. Par ailleurs l'Inspection des Pharmacies par le biais d'enquêtes sur les conditions d'expérimentation ou le matériel dont disposent les experts pourrait, comme cela se pratique aux U.S.A. mais dans un sens plus libéral, exercer une certaine surveillance sur les essais toxico-pharmacologiques. Le décret du 9 FEVRIER 1968 accorde une certaine compétence aux inspecteurs de la pharmacie en la matière, compétence qui pourrait être étendue.

Des facteurs "écologiques" jouent un très grand rôle. En effet, la température du milieu local ou du micro-climat (cage) influe sur la santé, la reproduction et la réactivité de l'animal. La lumière conditionne les réflexes opto-sexuels et les rythmes nycthéméraux. La densité du peuplement va retenir sur la température, l'hygrométrie, la ventilation. Les bruits et les odeurs agissent sur les animaux, voire sur leur comportement social et sexuel. L'équilibre nutritionnel est très important de même les facteurs sociaux tel que le marquage territorial ou les réactions entre animaux ou avec l'homme (influence de l'expérimentateur sur l'animal).

2.4. Les méthodologies

Encore plus importante, l'homogénéité méthodologique vise à fixer les conditions exactes du protocole opératoire : heure, lieu et conditions des prélèvements, adaptation de techniques primitivement mises au point sur une autre espèce, randomisation, etc...

Toutes ces considérations ont pour but d'assurer au mieux la fidélité de la réponse animale et la reproductibilité des résultats mais dans ce domaine l'expert toxico-pharmacologue ne pourra atteindre la perfection des mesures physico-chimiques. Il se heurte à trop de difficultés tenant d'une part à la réalisation de l'essai et d'autre part à la signification exacte des résultats obtenus.

Il peut donc être intéressant de comparer entre elles les solutions ou les recommandations relatives aux essais toxico-pharmacologiques telles qu'elles sont fixées par les procédures d'autorisation ou d'enregistrement des spécialités dans les pays de la C.E.E.

I. Les Essais Toxico-pharmacologiques

Une analyse comparée des essais toxico-pharmacologiques peut être entreprise en considérant soit la personne qui conduit ces essais, c'est à dire l'expert, soit la nature même de ces essais d'une part la toxicologie et d'autre part la pharmacologie.

.../...

Or le projet de directive relatif aux normes et protocoles des essais a pour but d'harmoniser les conditions de délivrance des autorisations de mise sur le marché des médicaments. C'est pourquoi nous envisagerons les essais toxico-pharmacologiques dans l'ordre des rubriques exposées dans le projet, soit en d'autres termes la toxicologie et la pharmacologie expérimentale, et nous terminerons par un chapitre consacré à l'expert.

Ces essais dans l'esprit européen ont pour but de préciser :

1° Les limites de toxicité du médicament, ses effets dangereux ou indésirables éventuels dans les conditions d'emploi prévues chez l'homme, ceux-ci devant être estimés en fonction de la gravité de l'état pathologique ;

2° Ses propriétés pharmacologiques en relation qualitative et quantitative avec l'emploi préconisé chez l'homme.

Les essais toxico-pharmacologiques doivent permettre la transposition des résultats expérimentaux à l'espèce humaine. A ce sujet, il convient de préciser d'emblée "qu'une expérimentation animale, si bien conduite soit-elle, ne donnera jamais une certitude en ce qui concerne l'espèce humaine, mais une probabilité de plus ou moins haut niveau selon le degré d'élaboration du protocole" (BERTRAND, 59). Le choix de l'espèce animale est fondamental dans ces essais afin que soit retenu un modèle expérimental aussi proche que possible de l'homme. Là aussi un Comité Consultatif d'experts devrait faire régulièrement le point sur ces problèmes et émettre des recommandations au niveau européen.

1.1. Toxicologie

Le protocole européen envisage :

- la toxicité aiguë,
- la toxicité chronique,
- la toxicité foetale,
- la fonction de reproduction,
- la cancérogénèse.

11.1. Toxicité aiguë

111.1. Les solutions actuelles

On entend par toxicité par administration unique (dite toxicité aiguë) l'étude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques qu'il est possible de rencontrer après administration unique de la ou des substances actives contenues dans la spécialité dans les proportions où lesdites substances sont présentes dans la spécialité elle-même.

.../...

On peut faire remarquer à ce sujet que l'ALLEMAGNE, la FRANCE et l'ITALIE ont en fait adopté le projet européen et nous n'indiquerons que les variantes à partir du texte européen.

On doit rappeler qu'en [illegible], la circulaire de 1967 exigeait des "locaux idoines, des appareillages suffisants, la conservation des procès-verbaux des expériences et une description détaillée de la méthodologie", tandis que la circulaire de 1972 reprend le texte européen.

Les exigences belges se réduisent à préciser les voies d'administration du produit et les types d'animaux utilisés.

Les recommandations du Collège Néerlandais insistent sur la comparaison des résultats : détermination de la D.L. 50 % comparée si possible à celle d'un médicament connu ; les droites de regression doivent être précisées avec leur degré de confiance (95 %), de même que la symptomatologie tant des animaux vivants que des morts. Une mention originale : l'administration concomitante d'un autre produit afin de savoir si la D.L. 50 % est modifiée.

En ANGLETERRE, les résultats doivent être rapportés dans l'ordre des espèces animales utilisées : souris, rat, hamster, cobaye, lapin, chat, chien, singe, porc et autres animaux. Doivent être précisés le nombre d'animaux utilisés, le mode d'administration du produit, le régime, le nombre d'animaux morts dans chaque groupe, les découvertes nécropsiques et les méthodes statistiques pour la détermination de la D.L. 50 %.

Les textes danois se bornent à des considérations générales.

En IRLANDE, l'étude toxicologique regroupe les médicaments topiques (cutané, oculaire) et les autres médicaments par administration suivant les différents systèmes I.V., S.C., I.M. et autres.

La SUISSE demande la détermination de la D.L. 50 % pour plusieurs modes d'application tandis qu'aux ETATS-UNIS des précisions doivent être données sur les lots d'animaux et leur composition, le poids, le sexe, la maturité, la méthodologie exacte, les valeurs des D.L. 50 % avec l'indication des "évaluations-standards" ainsi que les valeurs de D.L. 50 % par voie orale et par voie parentérale.

Le texte européen recommande une durée minima d'une semaine pour l'expérimentation, deux voies d'administration dont l'une étant identique ou semblable à celle envisagée pour l'espèce humaine, deux espèces de mammifères, et la vérification des phénomènes de potentialisation.

111.2. Les problèmes des études de toxicité aiguë

Il est bon de rappeler encore l'importance des problèmes de methodologie sur lesquels le texte européen n'insiste pas assez, même si ces problèmes sont supposés connus. Si l'on voulait

éviter de "figer" les connaissances scientifiques du moment, il suffisait de construire le texte européen en deux parties à l'image de la pharmacopée française : une partie constituant un minimum devant être respecté et une seconde partie sans valeur impérative donnant des indications sur les méthodologies en faisant le point des questions controversées.

Pourrait être ainsi exposée l'importance de la stabilisation des animaux avant l'épreuve, d'une durée minima d'expérience, et des nombreux facteurs pouvant perturber l'expérimentation. Parmi ces derniers, il suffit de citer les facteurs de différence entre animaux (métabolisation, âge, sexe, poids, etc...), les facteurs d'environnement qui auraient dû être mentionnés dans le texte européen. On a remarqué par exemple que les D.L. 50 % de 58 produits chimiques varient suivant la température (8°, 26° et 36°) : 55 produits sont plus toxiques à 36° qu'à 26° (Kaplinger et al., cité par PAGET, 104). Il existe des variations diurnes dans la réceptivité de l'animal (chrono-toxicité), une accentuation de la toxicité par la nourriture : une nourriture riche en hydrates de carbone et en protéines atténue les effets du chloroforme (PAGET, 104). Le nombre d'animaux par cage peut être un facteur aggravant, de même le mode d'administration du produit ou plus exactement son véhicule : la D.L. 50 par voie I.V. de l'eau distillée chez la souris est de 44 ml/kg alors que celle d'une solution saline isotonique est de 60 ml/kg (Kampmann et Frey, cité par PAGET, 104). Et l'on pourrait multiplier les exemples.

En conclusion, il est bon de souligner l'importance fondamentale d'un traitement statistique adéquat des résultats, d'une analyse critique de la méthodologie employée ainsi que de sa description détaillée dans la présentation des résultats, d'une confrontation régulière des procédures expérimentales au niveau européen.

Deux voies et deux doses constituent un minimum indispensable ; seraient souhaitables les D.L. 50 % comparées du produit inconnu et d'un produit de référence, et une anatomo-pathologie des animaux d'expérience morts et sacrifiés.

11.2. Toxicité chronique

Selon le texte européen les épreuves de toxicité par administration réitérée ont pour objet de mettre en évidence les altérations fonctionnelles et ou anatomo-pathologiques à la suite d'administrations répétées de la substance ou de l'association des substances examinées et visent à établir les conditions de leur apparition en fonction de leur posologie.

112.1. Les solutions actuelles

Les indications belges sont restreintes et identiques à celles de la toxicité aiguë (voies d'administration et types d'animaux).

.../...

Aux PAYS-BAS, l'intérêt est porté sur les essais comparatifs avec des produits de référence, sur l'étude des associations médicamenteuses, sur la [illegible] des animaux d'épreuve et l'examen [illegible]. La [illegible] est étudiée avec la toxicité [illegible].

En ANGLETERRE, comme en IRLANDE, des renseignements précis doivent être donnés sur les animaux (race, souche, etc...), les méthodes d'administration du produit et l'expression de la quantité administrée (mg/kg/jour) et tous les examens de laboratoire (biochimie, hématologie, analyses d'urines, etc...) doivent être fournis. De plus en ANGLETERRE, trois doses doivent être déterminées afin d'esquisser les "doses cliniques".

La SUISSE réclame une méthodologie décrite soigneusement, plusieurs doses dont l'une conduisant à des troubles ou lésions et l'autre n'entraînant aucune manifestation, une durée de trois mois, deux espèces non apparentées, et la conduite habituelle de l'essai (examen macro et microscopique) avec une attention particulière pour les organes directement intéressés par l'action du produit.

Aux ETATS-UNIS est exigée une description exacte de la méthodologie ; on doit [illegible] les altérations ou troubles [illegible] pharmacodynamique et celles qui sont en relation avec la toxicité.

Le texte européen [illegible]. On peut relever les deux essais de toxicité [illegible], l'un à court terme et l'autre à moyen terme, la grande latitude donnée à l'expérimentateur pour [illegible] espèces animales dont l'une n'appartenant pas à l'ordre des rongeurs, l'excipient utilisé pour la première fois devant être éprouvé comme un principe actif.

112.2. Les problèmes de la toxicité chronique

Peut-être plus encore que dans la toxicité aiguë, le choix et l'utilisation d'un bon matériel animal sont fondamentaux dans l'étude d'une toxicité chronique. On peut regretter que le texte européen n'insiste pas davantage sur ces questions, car enfin l'essai ne peut être entrepris sur le "matou" du quartier ou pire sur un animal fictif...

Est indispensable la connaissance parfaite de la race et de la souche animale, de la physiologie et de la pathologie de l'espèce retenue pour l'essai, des principales voies métaboliques qui lui sont propres ainsi que du métabolisme du médicament essayé. A ce sujet, les études de toxicité chronique devraient être menées de pair avec la pharmaco-cinétique, ce qui permettrait d'éviter des conclusions trop rapides ou erronées.

.../...

Le nombre d'animaux requis pour l'essai peut être discuté mais il doit être suffisant. K.H. BENITZ (in PAGET, 104) recommande 20 à 30 rongeurs par dose et un lot-témoin de 40 à 60 ; il est de très loin préférable d'utiliser les animaux non-conventionnels qui ont été mentionnés plus haut. Le choix et le nombre d'animaux doivent permettre d'obtenir une probabilité de découverte d'effets toxiques aussi satisfaisante que possible.

Autres sujets de discussions : la durée de l'expérimentation. Elle [illegible] fait essayé, de l'animal d'épreuve et du type d'essai. Mais il convient d'abandonner les termes trop vagues de "toxicité subaiguë, semi-chronique, chronique" [illegible]. Il serait bon que le choix de cette durée fasse l'objet [illegible] discussion entre l'expert, le toxicologue et l'autorité compétente, car une durée trop courte ou trop longue est nuisible à la qualité de l'essai.

L'étude de la réversibilité des effetstoxiques contribue à l'évaluation finale de la toxicité chronique et permet d'éviter des diagnostics erronés notamment en ce qui concerne la cancinogénèse.

Les observations "cliniques" des animaux d'épreuve revêtent une grande importance et à ce sujet on peut déplorer une pratique regrettable qui semble prendre une certaine extension : il s'agit de la "sous-traitance" [illegible] ou toxicologiques effectuées par les firmes d'élevage d'animaux de laboratoire. Sans doute ces firmes disposent-elles de vétérinaires connaissant à fond la physiologie et la pathologie animale, mais il est permis de douter du caractère critique de cette "sous-expertise". C'est pourquoi nous pensons que les visites éventuelles des inspecteurs de la pharmacie à la demande du Ministère pourraient [illegible].

En ce qui concerne les observations cliniques proprement dites, il semble que l'étude de la courbe de poids ait pris une importance exagérée et finalement sans signification précise au détriment des tests biochimiques (pH, glucose, électrolytes sanguins et urinaires, phosphatase alcaline, etc...) et hématologiques (par exemple l'érythrocyte glucose-6-phosphate deshydrogénase). Il ne s'agit pas d'appliquer aveuglement la batterie de tests mais de choisir les plus adéquats en liaison d'ailleurs avec le pharmacologue ; ces tests facilement réalisables grâce à l'automatisation des techniques (Technicon) doivent être exploités statistiquement afin de dégager le degré de signification des anomalies observées et on n'oubliera pas de soumettre les animaux témoins à ces analyses. La mesure de la concentration sanguine du médicament, préconisée pour les antibiotiques, peut être étendue à d'autres catégories de médicaments (pour autant que le taux sanguin ait une signification toxicologique) et il convient de préciser le site et le mécanisme d'action du médicament.

Il nous semble que le protocole européen aurait pu insister davantage sur la qualité des études anatomo-pathologiques

.../...

ou histologiques qui devraient être effectuées par des pathologistes ayant une grande expérience des animaux d'épreuve, ce qui ne semble pas toujours le cas.

De très nombreux points relatifs à la méthodologie des essais de toxicité chronique comme des essais de toxicité générale n'ont pu être qu'effleurés dans le cadre de cette étude ou laissés de côté. Il faut tenir compte que dans ce domaine extrêmement vaste les techniques et les connaissances évoluent très vite et,(c'est notre conclusion), il nous apparaît extrêmement utile qu'à l'échelon européen ou national des experts se réunissent régulièrement et très souvent pour confronter leurs découvertes et leurs opinions en matière d'essais toxico-pharmacologiques : la révision quinquennale des protocoles européens n'est pas suffisante et devrait être plus rapprochée dans le temps.

11.3. Toxicité Foetale

Ce sont les 5000 à 8000 enfants atteints de malformations dûes à la Thalidomide qui ont posé brutalement le problème des tératogénèses et de la qualité des expérimentations animales (souches sensibles). LANDAUER (cité par DELAHUNT,104) avait pourtant dès 1945 montré l'action tératogénique de certains médicaments mais il a fallu ce drame pour voir la systématisation des études de tératogénèse qui demeurent les plus délicates à réaliser.

Il s'agit selon le texte européen d'examiner les phénomènes toxiques, notamment tératogéniques, qu'il est possible d'observer dans le produit de la conception lorsque le médicament examiné est administré à la femelle pendant la gestation.

113.1. Les solutions actuelles

La BELGIQUE demande simplement de préciser les espèces animales sur lesquelles l'expérience a porté, tandis qu'aux PAYS-BAS l'examen de la toxicité foetale doit comprendre une étude sur l'influence éventuelle du médicament sur la fonction de reproduction.

L'ANGLETERRE, pays sensibilisé à ce problème, exige une étude complète portant à la fois, comme aux PAYS-BAS, sur la toxicité foetale et sur la fonction reproductrice. Pour la tératogénèse, trois doses différentes (doses qui seront choisies en fonction de celles qui sont prévues chez l'homme) devront être administrées durant la période d'organogénèse ; on recherchera les anomalies éventuelles du foetus portant sur les tissus mous et le squelette.

En IRLANDE comme en ANGLETERRE, les études tératologiques doivent être complètes ; on note en particulier l'exigence d'études tératologiques sur la fonction de la [illegible] (conditions, incidence de gestation, résorption, morts-nés, anomalies foetales et de sevrage, examen des produits après césarienne et après

.../...

sevrage) ainsi que des études portant sur la 2° lignée. Le "Board" peut demander la preuve de ce que la drogue atteint bien l'animal d'épreuve après administration à la mère par une voie appropriée, c'est à dire en d'autres termes une étude pharmacocinétique appliquée à la tératogénèse. Par ailleurs, les expérimentateurs peuvent être invités à utiliser d'autres espèces animales que les rongeurs ou les lapins.

Aux ETATS-UNIS les recommandations figurant dans le "Guideline" correspondant sont excessivement nombreuses et détaillées. Ces recommandations s'articulent autour des trois points suivants :

- Protocole de base,
- Procédure expérimentale,
- Considérations particulières (voies d'administration, etc...).

C'est ainsi que par exemple l'administration du médicament chez la souris sera faite du 6° au 18° jour de la gestation (le jour 0 étant celui de la découverte du sperme), etc...

Les études sont présentées par espèces animales avec une description précise de la méthodologie (notamment liste des paramètres, exposé des techniques d'administration du médicament ...) et les résultats obtenus. La discussion portera sur les effets du médicament sur la mère et sur le déroulement de la gestation, sur le foetus, sur les relations dose-effet du médicament aux doses thérapeutiques et aux doses toxiques.

Comme nous l'avons déjà dit, l'ALLEMAGNE, la FRANCE et l'ITALIE ont adopté un texte équivalent au projet de protocole européen. Le LUXEMBOURG, le DANEMARK et la SUISSE ne formulent pas d'exigences particulières en matière de toxicité foetale.

113.2. Les problèmes des études de tératogénèse

Les essais de tératogénèse sont très difficile à conduire et à interpréter. Il serait bon de les confier à un ou deux centres de recherches disposant du matériel et d'un personnel très entraîné. Car la majeure partie des médicaments qui sont tératogènes chez l'animal ne le sont pas "ipso facto" chez l'homme : c'est ainsi que l'insuline qui provoque des malformations chez la souris (Smithberg et ali., 1956, 104) empêche l'apparition de malformations chez l'enfant de mères diabétiques traitées (Hoet, 1960, 104). Par contre un auteur anglais (113) a pu présenter l'observation d'un enfant né sans aucune malformation en dépit des quantités importantes de Thalidomide ingérées par la mère durant la gestation.

Dans ce type d'essais, une méthodologie rigoureuse est fondamentale afin d'éliminer les paramètres ou variables intempestifs : on doit citer à ce sujet que des infections virales telles que le choléra porcin entraînent chez cet animal des malformations congénitales ; si un médicament est anorexigène, les malformations congénitales observées peuvent être attribuées

.../...

davantage à des carences alimentaires qu'à une action propre du médicament, etc...

Le choix de l'espèce animale et de la souche demeure un sujet de préoccupations et de controverses et il pourrait donner lieu à des rencontres régulières entre experts. Il semble toutefois que le lapin reste un bon matériel de base à condition de compléter les essais par des primates en cas de doute, selon un protocole emprunté à DELAHUNT (104) :

Protocole général pour une étude de toxicité chronique et de tératogénèse chez le primate

Médicament	: Médicament X
Espèce	: Macaca philippensis
Voies d'administration	: Orale, sous forme de sirop
Doses	: 0,5 - 25 et 50 mg/kg/jour
Nombres d'animaux par dose	: 4 (2 par sexe par dose) appariés à des moments déterminés
Durée	: 1 an
Hématologie	: Hémoglobine, etc...
Analyses d'urines	: avec examen microscopique du sédiment
Biochimie	: SGOT, SGTP et phosphatases alcalines
Taux sanguins du médicament	: 1 jour, 7 mois et à la fin
Intervalles de détermination	: 0, 3, 6, 9 et 12 mois
Devenir des animaux	: Sacrifice des animaux chez qui des anomalies ont été observées.

Le coût et la longueur de ces essais doivent les faire réserver aux médicaments que l'on soupçonne d'avoir une action tératogénique.

Enfin, le choix des différentes doses de médicament administré doit être soigneusement pesé : il doit faire apparaître, si nécessaire, un taux sanguin de médicament significatif ; mais il convient d'éviter un dosage excessif conduisant à des résultats sans signification.

En conclusion, il faut reconnaître que même des essais poussés ne mettent pas à l'abri de surprises fâcheuses : faut-il donc reprendre l'idée lancée par le Pr LEBRETON au procès de LIEGE où il proposait de faire effectuer en 9 mois un essai de tératogénèse chez des femmes enceintes suivies en milieu hospitalier ou dans les consultations externes ? Même si cela devait éventuellement protéger l'ensemble de la population féminine, cette proposition est excessive, ne serait-ce que par ses implications morales et pratiques. Il est raisonnable cependant de penser qu'un test tératogène chez le lapin (ou le rat ou la souris) suivi d'un test semblable chez un primate sont dans la majeure partie des cas satisfaisants et que les observations cliniques soigneuses dans le cadre des essais thérapeutiques donneraient des renseignements précieux sur l'activité tératogénique potentielle du médicament.

.../...

11.4. Examen de la Fonction reproductrice

L'étude de la fonction reproductrice est souvent regroupée avec les études tératologiques : c'est le cas des PAYS-BAS, de l'ANGLETERRE et de l'IRLANDE. D'autres pays ne formulent pas d'exigences particulières ; la BELGIQUE et la SUISSE, tandis que la FRANCE, l'ALLEMAGNE et l'ITALIE s'en tiennent aux dispositions européennes.

Par contre les exigences de la F.D.A. sous la forme de "guidelines" sont particulièrement abondantes dans ce domaine. D'après les considérations du protocole américain, cette étude pour une drogue donnée doit porter sur la physiologie des gonades, les cycles de la femelle, le comportement sexuel, les taux de conceptions, et les premiers stades de la gestation. Cette étude est un préalable à l'examen des éventuelles propriétés tératogéniques du médicament. En ce qui concerne par exemple la fertilité du mâle, le protocole expérimental est très détaillé : c'est ainsi que des rats mâles sont traités 60 à 80 jours avant l'accouplement avant d'être mis en présence de femelles soit traitées soit non traitées ; un contrôle vaginal permet de suivre le cycle de la femelle et de déterminer notamment le jour 0 de la gestation. Ensuite la moitié des femelles testées est sacrifiée au 13° jour de la gestation avec un examen complet des organes génitaux (embryons dans la corne utérine, implantations, etc...) et les femelles restantes mènent à leur terme la gestation : [illegible] les produits sont examinés. Après cette étude de la fertilité, on passe aux épreuves de tératogénèse et aux études péri et post-natales.

En définitive, les ETATS-UNIS ont édicté un ensemble de "recommandations" très précises dans ce domaine. Ailleurs une grande latitude est donnée à l'expérimentateur pour juger de l'opportunité et de la conduite de ces essais. Le texte européen fait une proposition raisonnable : "si les résultats des autres expérimentations effectuées laissent apparaître des éléments de nature à faire soupçonner des altérations dans la fécondité mâle ou femelle.." et c'est dans cet esprit que ces essais doivent à notre sens être réalisés.

Il est à remarquer que la dernière version du protocole européen en notre possession ajoute à l'intérieur de la phrase précédemment citée "à faire soupçonner des effets néfastes pour la descendance ou des altérations, etc...".

11.5. Cancérogénèse

Le texte européen ne donne pas de définition de la cancérogénèse mais indique les deux lignes directrices qui peuvent rendre ces essais nécessaires, à savoir :

- les produits qui présentent une analogie chimique étroite avec des composés reconnus cancérogènes ou cocancérogènes,

.../...

- les produits qui, lors de l'étude toxicologique à long terme, ont provoqué des manifestations suspectes.

Les recommandations émises dans les différents états membres de la C.E.E. et la SUISSE ne sont guère plus explicites. Au ROYAUME-UNI, si ces études s'avèrent indispensables, elles doivent faire l'objet (plus exactement on suggère qu'elles fassent l'objet) de discussions avec les spécialistes du "Committee on Safety of Medicines" et du "Licencing Office". En IRLANDE, ces essais sont regroupés avec les études de toxicité chronique.

Ce sont des essais très longs à entreprendre et leur interprétation est extrêmement délicate. On a cru incriminer un contraceptif oral parce qu'il semblait provoquer des tumeurs mammaires assez fréquentes chez la souche animale utilisée ; or l'analyse des résultats et des conditions expérimentales a mis en évidence une fréquence élevée de tumeurs mammaires spontanées chez cette souche ! Ces essais sont très longs : on compte en moyenne deux ans chez le chien, parfois 4 ans. Comme pour les essais de toxicité à long terme, la méthodologie doit être précisée et suivie d'une manière rigoureuse : SCHOENTAL (1961, 104) a montré la nécessité de la surveillance de la nourriture et de l'absence d'aflatoxine dans les tourteaux ! Donc un contrôle strict de tous les paramètres est indispensable.

Il apparaît que les animaux "SPF" sont les meilleurs réactifs dans ces essais et ils doivent être préférés. Par ailleurs une étude statistique est absolument indispensable afin de démontrer un [illegible] significatif [illegible]. Enfin il n'est guère besoin d'insister sur la qualité des examens anatomo-pathologiques devant être effectués par des spécialistes entraînés.

Il est donc [illegible] aux deux cas prévus par le protocole européen, mais dans ces deux cas des études aussi rigoureuses et complètes que possible doivent être exigées.

11.6. Conclusion

Après cet énoncé des principaux problèmes de toxicité, il nous paraît bon d'insister sur deux points :

- Les améliorations techniques et la méthodologie,
- La mission du toxicologue et ses limites.

.../...

116.1. <u>Les améliorations techniques</u>

Comme l'a [illegible] "Entretiens de RUEIL" (86), l'expertise ou l'essai toxicologique est une pièce à trois acteurs : le médicament ou le futur médicament, les animaux d'épreuve et l'expérimentateur.

En ce qui concerne le produit, et c'est particulièrement vrai pour les molécules nouvelles, remis au toxicologue il s'agit souvent d'un produit non pur, non rigoureusement défini au point de vue chimique, c'est [illegible] produits "techniques" appartenant à une [illegible] dont on veut connaître les propriétés pharma[illegible]. Il [illegible] souhaitable que le chimiste et le toxicologue [illegible] ensemble plus étroitement et avec confiance, le [illegible] professionnel permettant de protéger le [illegible]. Par ailleurs, le choix de l'excipient [illegible] préoccupant, car très souvent déterminé par les résultats [illegible] essais cliniques : or cet excipient, qui est [illegible], peut modifier profondément la toxicité comme on a pu le [illegible]. Il est indispensable que l'essai porte sur [illegible] du produit y compris l'excipient ce qui [illegible] réaliser avec des essais toxicologiques antérieurs [illegible] cliniques.

Le même genre de [illegible] avec le choix de l'animal d'épreuve, si l'on doit suivre le Conseil de BRODIE qui recommande une espèce métabolisant le produit dans les mêmes conditions que l'homme, ce qui [illegible] le métabolisme réalisé chez l'homme [illegible] des [illegible] cliniques antérieurement [illegible] toxicologiques ! En réalité, on procède à une [illegible] du produit et à un essai clinique, rapide lui-aussi, qui [illegible] préciser la posologie, la forme [illegible] appropriée, [illegible] essai, que l'on peut qualifier de [illegible], [illegible] par la force des choses un préalable [illegible] vue de l'obtention de l'A.M.M.. [illegible] le caractère disons clandestin [illegible] recherche et l'absence d'une réglementation qui [illegible] à notre [illegible] régir [illegible] une certaine [illegible] pour [illegible] faire [illegible] abus et ne pas entraver [illegible] de [illegible] indispensable.

Sur les problèmes de "méthodologie animale" nous reviendrons dans la rubrique con[illegible] la pharmacodynamie, mais on peut signaler déjà que l'alimentation des animaux et le mode d'administration (5 ou 7 jours par semaine) ne semblent pas assez surveillés. Il faudrait aussi s'assurer pour les essais de toxicité chronique que le produit est convenablement absorbé donc vérifier la [illegible]. La détermination précise des D.L. 50 % permet de fixer les marges de toxicité : elle est importante mais il [illegible] une description très soignée de la symptomatologie car certains symptômes observés chez l'animal se retrouvent chez l'homme.

.../...

La durée des essais de toxicité chronique est certainement un des problèmes les plus irritants et controversés. La F.D.A. exige 18 mois chez le rat, mais cet animal à la fin de l'expérience ne ressemble en rien avec celui du début de l'essai qui se fait durant toute la vie ou presque de l'animal, et l'on sait que le métabolisme peut varier grandement selon l'âge (animal très jeune, adulte ou âgé) et que les phénomènes d'induction enzymatique modifient la réponse toxique.

Ce problème se pose avec plus d'acuité dans les études de pharmacologie cancerologique, d'autant plus que les malades cancéreux ne peuvent attendre indéfiniment la sortie d'un nouveau médicament. En cancérologie enfin, on est obligé de recourir à des tumeurs greffées chez l'animal, un screening étant difficilement réalisable chez des animaux présentant des tumeurs spontanées, mais le modèle artificiel n'est pas toujours significatif pour l'homme et il faut reconnaître que le screening systématique des molécules n'a pas permis de trouver beaucoup de produits intéressants : la L. Asparaginase est une découverte de biochimiste...

En définitive, les améliorations que l'on peut espérer porteront sur la qualité [illegible] et plus particulièrement de la méthodologie employée et sur une discussion très serrée des résultats obtenus.

116.2. La mission du toxicologue

Les recherches toxicologiques pourraient être étendues à l'infini : on pourrait étudier la toxicité par inhalation, la potentialité d'une pharmaco-dépendance qui peut être étudiée chez l'animal, etc... Il serait cependant utile que tous les psycho[illegible] fassent l'objet d'une telle [illegible], ne serait-ce que pour en limiter l'emploi : à cet égard, le LIBERAN vient de causer une désagréable surprise.

Mais tout ne peut être prévu chez l'animal : les allergies et les sensibilités individuelles ne sont découvertes que par le clinicien quand ce n'est pas par le généraliste (Thalidomide). On peut alors se demander si une étude toxicologique approfondie est souhaitable pour chaque produit découvert : les essais dits "de recherche" montrent alors tout leur intérêt dans le tri indispensable des médicaments potentiels. Aux "Entretiens de RUEIL" (86), le Pr LECHAT avait justement insisté sur la nécessité d'une confrontation permanente entre le toxicologue et le clinicien et l'utilité d'une navette entre ces deux spécialistes tant dans les essais de "recherche" que dans les essais en vue de l'A.M.M.. Il nous semble cependant que la durée de l'essai toxicologique de "recherche" pourrait être allongée et obéir à des règles plus précises.

La mission du toxicologue est donc délicate : c'est à lui d'évaluer avec sa conscience et ses connaissances le risque toxique du nouveau produit, d'en dresser le "profil toxicologique". Cette évaluation apparaît sans doute plus difficile

.../...

[illegible] l'essai de recherche qui [illegible] discriminatif et qui par conséquent conditionne l'avenir de la molécule nouvelle [illegible] en préservant l'intérêt de la Santé Publique. A ce sujet, on peut faire remarquer que l'essai toxicologique de recherche n'est pas forcément conduit par l'expert chargé des essais en vue de l'A.M.M. mais que cet essai de recherche peut être effectué au sein des laboratoires du fabricant.

Mais il nous paraît indispensable d'accentuer le caractère pluridisciplinaire de ces études ; la toxicologie aurait le plus grand profit à travailler en étroite collaboration avec le chimiste, le clinicien et le pharmacologue. Il serait souhaitable que les autorités compétentes puissent suivre le déroulement et connaître le plan des essais réellement effectués sans s'enfermer dans un formalisme juridique excessif.

Les protocoles d'essais devraient pouvoir être révisés aussi souvent que possible et il serait utile que les informations et les découvertes concernant les méthodologies et la conduite des essais soient communiquées le plus rapidement possible aux [illegible].

1.2. [illegible]

Le protocole européen prévoit dans les essais pharmacologiques l'étude de la pharmacodynamie, de la pharmacocinétique et des médicaments à usage topique, ces dernières pouvant être considérés comme un cas particulier de l'étude pharmacodynamique.

12.1. Pharmacodynamie

Le même protocole en donne la définition suivante : "On entend par là l'étude des variations provoquées par le médicament dans les fonctions des organismes, que celles-ci soient normales ou expérimentalement altérées". C'est un domaine vaste aux limites floues ou plus exactement constitué par un ensemble de cas particuliers, et c'est pourquoi les textes nationaux se contentent en la matière d'indications très générales.

C'est ainsi que, contrairement à l'ALLEMAGNE, l'ITALIE et la FRANCE qui ont adopté en fait le texte européen, le LUXEMBOURG, la BELGIQUE et le DANEMARK n'imposent pratiquement aucune considération sinon celle relative à la recherche de l'effet du médicament.

Aux PAYS-BAS, il est demandé si un usage prolongé du médicament entraîne une modification de l'action pharmacologique primitive ; par ailleurs, les autorités sanitaires du pays s'intéressent beaucoup à la comparaison du produit étudié avec un médicament présentant une activité thérapeutique analogue soit en d'autres termes une substance de référence.

.../...

Les exigences anglaises et irlandaises sont assez voisines. En ANGLETERRE, on recommande de soumettre le produit à un "screening" explorant les principales fonctions physiologiques [illegible] : [illegible] en relation avec l'emploi thérapeutique proposé, la seconde suivant les résultats obtenus et la troisième montrant la relation des activités du produit suivant les différentes fonctions physiologiques (système nerveux central, cardio-vasculaire, etc...). En IRLANDE, l'expert doit démontrer s'il y a lieu, l'absence d'activité du produit ("evidence of lack of activity where pertinent").

La SUISSE demande une description détaillée qualitative et quantitative de l'action pharmacologique in vivo et au besoin in vitro, une interprétation des résultats, la caractérisation du mécanisme d'action et une documentation complète sur le "spectre d'action" du médicament (action principale, secondaire, etc...). Il est recommandé, comme aux PAYS-BAS, de présenter une comparaison du médicament testé avec un produit de référence ou médicament présentant une activité analogue.

Aux ETATS-UNIS, les études de pharmacodynamie doivent être, bien sûr, extrêmement détaillées en plusieurs volets : une étude [illegible] l'activité en relation avec l'action thérapeutique primaire, ensuite celle en relation avec les propriétés thérapeutiques secondaires, et les activités du produit lorsque celles-ci peuvent [illegible] d'emploi du médicament.

Dans ces variantes nationales on remarque, entre autres, deux points assez particuliers : la comparaison du produit avec une substance de référence (PAYS-BAS et SUISSE), recommandation que l'on retrouve dans le texte européen, et la démonstration de l'absence d'activité du produit pour un emploi thérapeutique donné (IRLANDE).

Le texte européen est assez complet : il demande la caractérisation de l'action principale du produit ainsi que des effets collatéraux selon les [illegible] physiologiques, une étude correcte des associations médicamenteuses. Il n'aurait pas été inutile que le texte pût insister davantage sur la description des méthodes et des techniques expérimentales et sur les études statistiques des résultats obtenus. En ce qui concerne les médicaments à usage prolongé, la recherche d'une modification de l'activité pharmacologique devrait être systématique et faite en collaboration avec le toxicologue.

12.2. La Pharmacocinétique

Toujours d'après le texte européen, on entend par là le sort que le médicament subit dans l'organisme, c'est à dire l'absorption, la répartition, la biotransformation et l'élimination de ce médicament.

Comme pour la pharmacodynamie, les exigences belges et danoises sont très succintes à ce sujet. Pour les PAYS-BAS, il s'agit d'examiner la résorption non seulement par la voie prescrite dans la thérapeutique mais aussi par d'autres voies si celles-ci peuvent avoir une certaine importance.

L'ANGLETERRE ajoute une disposition très intéressante : en effet, les études pharmacocinétiques ont pour but de préciser les modalités de l'absorption, de la distribution et de l'élimination des principes actifs [illegible] non seulement chez les animaux d'épreuve, mais encore sur des volontaires humains ; de plus, on indique l'utilisation éventuelle de [illegible].

L'IRLANDE souhaite une étude détaillée de la pharmacocinétique portant sur l'absorption, l'accumulation et l'élimination, sur la dégradation métabolique (voies métaboliques, métabolites et produits terminaux). On indique si les métabolites ou les produits d'élimination possèdent une action pharmacologique différente de celle du médicament. A noter que dans la [illegible] des études pharmacocinétiques sont souhaitables (démonstration de la demi-vie de la drogue, des métabolites et des voies d'élimination).

La SUISSE par contre ne demande que, dans la mesure du possible, des données sur la résorption et l'élimination du médicament.

Les ETATS-UNIS demandent bien entendu des études extrêmement complètes sur les différentes étapes du cheminement du médicament à l'intérieur de l'organisme, tandis que le protocole européen souhaite ces études pharmacocinétiques en particulier pour les [illegible] possédant pas d'effets pharmacodynamiques (moyens de diagnostic par exemple).

[illegible] deux points originaux des textes nationaux sont d'une part les études pharmacocinétiques sur des volontaires humains (ANGLETERRE) et d'autre part, la détermination d'une activité pharmacologique éventuelle des métabolites d'un médicament (IRLANDE).

11.3. Conclusion

Il n'est pas possible à la différence de l'essai de toxicité d'aborder les problèmes "techniques" qui se posent en pharmacocinétique non seulement pour chaque classe pharmacologique mais en fait pour chaque produit. En effet, on peut dire que la découverte d'une nouvelle molécule entraîne l'apparition de nouveaux problèmes pharmacodynamiques que ne résolvent pas toujours les méthodes mises au point antérieurement ; il faut élaborer de nouveaux modèles expérimentaux, de nouvelles techniques de mesure ou de dosage, etc... Et l'on peut dire que les protocoles ne peuvent servir que de points de repère, ou donner des indications très générales.

.../...

On peut toutefois attirer l'attention sur quelques points à commencer par les problèmes de méthodologie animale qui sont, semble-t-il, supposés connus alors qu'ils sont cependant négligés : physiologie, pathologie animale, alimentation, surveillance et observation des animaux sur lesquels l'[illegible] dont même dans les certificats [illegible] (pharmacodynamie) reste discret. Ce ne sont pas pourtant des questions secondaires, dont on se décharge sur des [illegible] ou moins qualifiés et nous avons donné des exemples [illegible] influant fâcheusement sur le résultat, ainsi la [illegible] aflatoxine dans les tourteaux.

Le choix de l'espèce animale, la race et la souche, voit en effet le modèle expérimental, tout aussi délicat qu'en toxicologie puisqu'il suppose connu le métabolisme du médicament chez l'homme et que certaines pathologies humaines ne sont pas reproductibles chez l'animal (goutte) ou le sont très difficilement (oedème du poumon). Il faut donc se contenter d'un modèle aussi approchant que possible : c'est pour cela qu'une description très soignée des actions chez l'animal d'expérience est très utile.

Mais cette description ne saurait suffire à elle-seule : il faut ajouter une discrimination statistique des paramètres et des résultats ; à notre avis, le progrès le moins n'insiste pas assez sur cet aspect. Par contre, le protocole européen met avec raison l'accent sur le dépistage, qui à notre sens devrait être systématique, des effets collatéraux bénins et surtout des éventuels effets collatéraux néfastes, ce en fonction des doses du médicament qui seront utilisées.

Enfin il semble qu'on attende beaucoup trop de choses du "screening" et de la pharmacocinétique, deux mots très à la mode en ce moment. Il est bon de rappeler que le "screening" n'a pas la même signification en FRANCE que dans les autres pays (anglo-saxons notamment). Le screening français est le tri préliminaire des médicaments, tandis qu'ailleurs il désigne l'ensemble des tests pharmacologiques employés pour définir l'activité pharmacologique du produit. Les espoirs suscités par cette méthode pour la découverte de nouveaux médicaments ont été déçus par les résultats et c'est particulièrement vrai en pharmacologie cancérologique ; le hasard allié au sens critique du pharmacologue reste prépondérant dans la recherche pharmaceutique. Là encore, il faut assigner au rôle plus modeste au screening.

Comme l'a rappelé avec raison le Pr BOISSIER (86), beaucoup de bruit a été fait sur la pharmacocinétique qui aurait été une des plus grandes découvertes de ces dernières années. Pourtant FOURNEAU et le Doyen FABRE avaient montré en leur temps l'époque l'intérêt de cette étude qui est réel puisqu'il donne un aspect quantitatif à l'exploration de l'activité pharmacologique du médicament. Il convient de souligner les limites de ces études notamment celles qui ont trait aux biotransformations et qui supposent la mise-au-point de techniques de dosage des métabolites dans les liquides biologiques, ce qui n'est pas toujours le cas. La détermination des taux sanguins, qui reste

.../..

[illegible], n'est spécifique que pour certaines catégories de médicaments, comme nous l'avons vu dans la rubrique consacrée à l'action toxique d'une substance.

Ce qui est fondamental, ce sur quoi on n'insiste pas assez, c'est la détermination de la concentration du médicament ([illegible] actif) à l'endroit où il agit : il faut donc connaître l'emplacement, la nature et la [illegible], ce qui n'est, malgré tous les travaux effectués dans le domaine des spécialités, [illegible].

En conclusion, le rôle du pharmacologue est de dresser avec le maximum de précision, selon les connaissances scientifiques du moment, le profil pharmacologique du médicament éprouvé ; il doit de plus faire la balance des effets favorables et des effets défavorables, afin de donner des indications précises au clinicien. En cela, des protocoles régulièrement révisés peuvent donner d'utiles lignes de conduite à l'expérimentateur. D'autre part, il nous paraît indispensable de limiter, en accord avec les autorités compétentes et l'inspection de la Santé, la faculté de remplacer les essais par une bibliographie : les essais ne peuvent se faire avec un stylo, et les inter-actions médicamenteuses peuvent causer de désagréables surprises.

o

o u

2. Experts toxico-pharmacologues et leurs essais

2.1. L'[illegible]

Un expert est soit une personne "fort versée dans la connaissance d'une chose par la pratique" (Larousse), soit "choisie pour ses connaissances techniques et chargée de faire, en vue de la solution d'un procès, des examens, constations ou appréciations de fait" (Robert). Il est curieux de constater que la notion d'expert oscille en EUROPE entre son aspect juridique et son aspect technique : on peut dire en effet que l'expert français qui conduit l'essai n'a pas la même tâche que l'expert d'autres pays chargé d'évaluer les résultats d'essais.

21.1. La notion d'expert [illegible]

211.1. Les pays de la C.E.E. (FRANCE exceptée)

Pour se convaincre de cette dualité de la notion d'expert, il suffit de faire un rapide examen de ce que représentent les experts de chaque pays de la C.E.E. en commençant par les pays les moins exigeants.

Au LUXEMBOURG, l'expert est nommé par une Commission chargée d'exprimer un avis sur les demandes d'autorisations de mise sur le marché et il juge d'après les titres figurant au dossier. En ALLEMAGNE, il n'existe pas d'experts "accrédités" et pas d'expertises officielles : l'Office Fédéral se contente d'un examen purement formel de la demande qui doit comporter toutes les pièces requises ; par contre les expérimentateurs choisis par le fabricant sont tenus de respecter la protocole européen d'essais des médicaments.

En ITALIE, on ne parle pas d'experts, mais d'expérimentateurs ; le rapport toxico-pharmacologique doit émaner d'un Institut de Pharmacologie d'une Faculté de Médecine Italienne. Toutefois les essais toxico-pharmacologiques peuvent être réalisés dans les firmes pharmaceutiques, à condition que les expérimentateurs aient les qualités et titres requis (de préférence "libero docente"), les locaux et appareillages idoines, et que le ou les responsables des recherches soient au service de la firme, à temps plein, en tant que titulaire d'un emploi stable. D'autre part, il existe au Ministère de la Santé un Comité Ministériel composé d'universitaires qui procède à un examen de la demande présentée par le fabricant et propose un avis à l'autorité responsable. A noter enfin que le Ministère "agrée" en quelque sorte les expérimentateurs par des inspections sur place.

En BELGIQUE et en HOLLANDE, le fonctionnement d'expert présente le même aspect ou un aspect très voisin. En effet, les experts belges qui siègent dans la Commission des Médicaments sont nommés par le Ministre sur proposition de cette Commission et ils sont choisis en raison de leurs qualifications (toxicologie, pharmacodynamie, médecine clinique, analyse des médicaments, pharmacie galénique ou médecine vétérinaire). Ils donnent des avis dans un délai de 60 jours sur les demandes d'enregistrement et les justifications d'essais, mais ils ne font pas eux-mêmes les essais. C'est à l'industriel de choisir librement les expérimentateurs pour faire effectuer les investigations les plus adéquates. Il en est de même des experts hollandais qui font partie du Collège d'Agréation nommés par le Ministre et qui sont chargés d'apprécier la valeur des justifications présentées par le fabricant ; mais ces experts n'ont pas les essais qui sont réalisés sous la responsabilité du fabricant par des expérimentateurs de son choix, ceux-ci étant, vu leur faible nombre, connus des services du Ministère de la Santé.

.../...

Au DANEMARK, il existe un Comité d'experts (dont [illegible] choisis au sein de la Commission de la Pharmacopée) qui sont chargés de donner des avis au Service National de S[illegible] sur l'opportunité de l'enregistrement d'une spécialité ou sur la valeur des justifications du fabricant, les essais étant effectués par les expérimentateurs choisis [illegible].

Le système irlandais suit en fait avec un certain [illegible] sage l'évolution qu'a subi le système anglais. En GRANDE-[illegible], les essais toxico-pharmacologiques dont les résultats doivent figurer dans le dossier de demande d'essai clinique sont à la charge du fabricant qui les fait exécuter par des expérimentateurs de son choix. Mais le véritable expert [illegible] clinicien titulaire d'une autorisation accordée pour [illegible] ou pour une série de produits à éprouver. Cet expert [illegible] solliciter l'autorisation pré-citée avant d'entreprendre l'essai clinique dont il demeure responsable. Quant au "Committee on Safety of Medicines", il a pour rôle de donner un avis sur les justifications d'essais cliniques à l'autorité délivrant la licence de production. Pour l'instant en IRLANDE, le "[illegible] Advisory Board", assisté de deux comités spécialisés ("Committee on Drug Evaluation and Toxicity" et "Committee on Drug [illegible] and Adverse Evaluation") où figurent des experts appartenant aux disciplines pharmaceutiques et médicales, est chargé d'obtenir des informations suffisantes sur le produit et les essais préalables et de conseiller les autorités de tutelle. Il s'agit essentiellement d'une procédure documentaire, le Board [illegible] dant ni donner les indications sur la conduite des essais [illegible] entreprendre leur réalisation. Le fabricant doit simplement fournir une documentation avec les justifications d'essais faits par des expérimentateurs de son choix et il est entièrement responsable de la documentation et des essais. En définitive, les experts irlandais ont un rôle consultatif au sein des comités spécialisés mais ne conduisent pas les essais.

211.2. [illegible]

[illegible] l'aspect technique de l'enregistrement est confié à un Office - O.I.C.M. - tandis que l'aspect administratif est du ressort du canton (il existe une dissociation entre l'aspect technique et l'administratif). L'O.I.C.M. dispose d'un laboratoire et d'un Collège d'experts : celui-ci, composé de sept personnalités scientifiques dont 3 spécialistes de pharmacologie, et de collaborateurs permanents, recrute ses membres d'après leur qualification et leur notoriété, mais [illegible] employés à temps partiel. Les experts qui ont une très grande liberté d'action pour leur travail procèdent à un examen [illegible] nouveaux médicaments : ils donnent les avis, mais ne font [illegible] eux-mêmes les essais sauf peut-être pour la partie analytique ; en effet, l'Office a volontairement limité sa compétence au domaine analytique [illegible]

... ...

le fabricant qui [illegible] responsable de la qualité des essais faits par des expérimentateurs de son choix [illegible] sur la confiance à donner aux [illegible]. [illegible] original de l'Office est de donner [illegible] produit examiné et de ne pas être compétent pour accorder l'autorisation de vente.

Aux ETATS-UNIS, les essais toxico-pharmacologiques à la charge et sous la responsabilité du fabricant donnent lieu à des rapports et justifications d'essais qui préalablement aux essais cliniques sont soumis à l'appréciation de la F.D.A.. En pratique, il existe trois catégories [illegible]. Tout d'abord le "sponsor" [illegible] des essais vis à vis de la F.D.A. : ce sponsor peut être une agence, une institution, une firme ou un expérimentateur [illegible], régulièrement [illegible] engagé pour les expérimentations d'un produit nouveau. Ce sponsor peut conduire lui-même les [illegible] les [illegible] exécuter par des expérimentateurs ou des experts de son choix sous sa responsabilité. A côté du sponsor, on parle aussi d'experts qui sont des personnalités scientifiques connues par leurs titres et leur pratique et qui [illegible] des essais. Tant sur le sponsor que sur les experts qu'[illegible], la F.D.A. peut exercer un contrôle strict : c'est ainsi que la F.D.A. peut convoquer à tout moment le sponsor pour tout renseignement complémentaire, et le sponsor doit conclure nettement sur la valeur du produit à l'issue du programme de recherches qui lui est confié ; en ce qui concerne les experts ou expérimentateurs, la F.D.A. peut exiger [illegible] leurs noms, qualités, leurs titres ainsi que les conditions dans lesquelles se déroulent ou se sont déroulées les [illegible]. Enfin il existe au sein de la F.D.A. un "Office of Scientific Evaluation" qui est composé de pharmacologues, médecins, chimistes, statisticiens et autres spécialistes et qui est chargé d'apprécier la valeur des dossiers [illegible] ou l'approbation elle-même ; cet Office peut faire appel à des experts extérieurs afin de recueillir leurs avis sur des questions précises. En définitive, si le [illegible] n'a pas de sens précis aux ETATS-UNIS, le [illegible] aux yeux de la F.D.A. (et [illegible] qui les [illegible]) [illegible] devant elle.

211.3. Les projets européens

L'article 1° de la proposition de deuxième Directive définit le rôle de l'expert : en [illegible], les [illegible] nécessaires à la constitution [illegible] fournis par le fabricant (c'est à dire les rapports d'essais) sont "soumis, pour avis, à des experts possédant les qualifications techniques ou professionnelles [illegible] avant d'être soumis aux autorités compétentes". Ces experts visés à l'article 1° donnent leur avis d'une part sur les méthodes de contrôle prévues par le fabricant et les résultats obtenus par ces méthodes, et d'autre part sur [illegible] des essais physico-chimiques, biologiques, microbiologiques, pharmacologiques, toxicologiques et cliniques effectués. Les [illegible]

.../...

leur côté examinent si les avis formulés par les experts sont exhaustifs et concluants. Il n'y a pas de précisions sur les conditions de nomination et d'agrément des experts. La fonction essentielle des experts "européens" est d'assurer une évaluation des essais et de leurs résultats.

Or l'exposé des motifs qui ont présidé à l'élaboration des protocoles d'essais européens fait état "d'intervention d'experts hautement qualifiés pour la constitution de la documentation", ce qui n'exclue pas la possibilité pour ces experts de conduire eux-mêmes les essais. Par ailleurs, et c'est très intéressant, le [illegible] pour les autorités nationales. Il semble cependant que c'est l'évaluation des essais qui doit être la tâche principale de l'expert.

Enfin l'accord BENELUX n'est qu'une extension du système belge aux trois pays intéressés : il peut préfigurer une éventuelle Commission Européenne Administrative d'Agrément des médicaments.

21.2. La Notion d'expert dans l'A. E. M. [illegible]

212.1. Expert "pharmaceutique" [illegible]

Dans un sens juridique, l'expert est [illegible] chargé par le juge d'éclairer [illegible] d'un dommage, sa cause, etc... Les codes de Procédure Civile et Pénale prévoient l'intervention d'experts dans des domaines de plus en plus variés, mais ces expertises judiciaires obéissent à [illegible] par un jugement qui fixe la mission des experts et cette mission "ne pourra porter que sur des questions techniques" (art. 302 et suiv. N. C., 71). [illegible] l'expert sont le fait du juge à partir de listes officielles prévues par l'article 157 (C.P.P. 72). L'expert prête serment et travaille sous le contrôle et la direction du juge (art. 156 et al. C.P.P., 72). Les délais dans lesquels il doit accomplir sa mission, les modalités qu'il doit appliquer, les honoraires qu'il doit percevoir, sont fixés par le Tribunal qui le commet. L'expert judiciaire est donc une personnalité désignée par le Tribunal en raison de ses qualités techniques pour une mission clairement définie.

Les experts en matière de pharmacie [illegible] aucune de ces obligations formelles sauf peut être en ce qui concerne leur désignation (listes officielles) et les protocoles de 1964 et de 1972 sont très nets à cet égard : leur rapport "n'a pas à obéir aux conditions de forme d'une expertise judiciaire, etc..."(14,17). La désignation de ces experts [illegible] et le déroulement de leur mission n'ont rien de commun avec ceux des auxiliaires de Justice et le terme d'expert, galvaudé en droit pharmaceutique, paraît impropre : il serait plus exact de les appeler "conseillers scientifiques".

... ...

212.2. Nomination de l'expert

Une évolution est intervenue dans les conditions de nomination des experts. La liste des experts agréés est toujours dressée par le Ministre de la Santé Publique sur proposition d'une Commission dont les membres autres que les membres de droit sont également désignés par le Ministre ; le décret du 21 NOVEMBRE 1972 a modifié la composition de cette Commission en introduisant huit personnalités scientifiques représentatives des trois catégories d'essais prévues et un texte très récent a procédé à leur désignation (MAI 1973). Comme précédemment, les candidats aux fonctions d'experts adressent une demande précisant leurs noms et qualités. Les textes étaient muets sur les critères retenus pour l'agrément des experts ; désormais, la Commission doit s'assurer que les candidats aux fonctions d'experts présentent les garanties nécessaires d'honorabilité, de compétence et de notoriété dans leurs disciplines respectives, qu'ils possèdent des titres et disposent de moyens de travail suffisants pour effectuer les expertises ; de plus, les experts peuvent être radiés de la liste par le Ministre après avis de la même Commission et audition de l'intéressé. En fait le principal critère réside dans la notoriété de l'expert. Or plus un praticien est renommé, plus ses activités sont nombreuses et l'on peut craindre, dans le domaine clinique notamment, qu'il n'abuse de délégations d'expérimentations ou de signatures : on peut être surpris par le nombre d'expertises signées par quelques experts. Il conviendrait d'élargir la notion d'expert en la déformalisant ce qui suppose une évaluation à postériori plus rigoureuse, ou de faire procéder à des inspections destinées à vérifier les conditions des expérimentations.

Le Rapport BOUTET (117) réclamait l'élargissement de la composition de la Commission où pourraient entrer des "praticiens", ces derniers peuvent se montrer plus sévères pour les experts "complaisants" mais aussi favoriser les "querelles de chapelle". [illegible] a remédié à ces deux aspects par la modification de la composition de cette Commission et la possibilité de radiation. Ces mesures seront-elles suffisantes à faire cesser certains abus ?

On aurait pu imaginer une solution faisant intervenir une "Société d'experts" qui aurait choisi librement ses membres et les aurait proposé à la Commission d'agrément et ce, sous la forme de listes périodiquement remises à jour en fonction de la nature et de l'importance des travaux auxquels s'est livré l'expert. On pourrait limiter impérativement le nombre d'expertises attribué à chaque expert. On peut encore imaginer, à l'instar de la SUISSE, la création d'un Office de caractère parapublic ou même privé qui recruterait son propre Collège d'experts et proposerait tel ou tel expert à l'agrément du fabricant et de l'administration, celle-ci pouvant garder un droit de regard sur le fonctionnement et le travail de l'Office. Il est possible d'imaginer d'autres structures, mais en fait celles-ci importeront peu si les fabricants sont intimement persuadés de la nécessité et de l'intérêt qu'ils ont à recourir aux services d'experts qualifiés et consciencieux. Or quelques fabricants,

.../...

la plupart du temps marginaux et ne pouva[illegible] du contrôle pharmaceutiques, considèrent les exigences de la protection de la Santé Publique comme des brimades et sont tentés de opposer des justifications d'essais d'un caractère douteux. Il nous semble que le Ministère de Tutelle pourrait les dissuader en faisant effectuer les enquêtes par l'Inspection des Pharmacies sur les conditions réelles des expérimentations. Il est souhaitable que soit favorisée en FRANCE et ailleurs le développement d'une nouvelle discipline, la pharmacologie clinique, afin que des spécialistes puissent notamment interpréter correctement les comptes-rendus d'essais analytiques et toxico-pharmacologiques.

212.3. Choix des experts et leur indépendance

Nous avons vu que le fabricant choisit librement ses experts sur la liste officielle dressée par les soins du Ministère, et que l'Administration se réserve le droit d'en désigner. La désignation ou le choix des experts ne posent guère de problèmes sinon l'élimination progressive des experts trop bienveillants.

[illegible]. Les honoraires sont librement [illegible].

Le cas des experts qui font partie du personnel scientifique de l'établissement pharmaceutique était encore plus délicat : il est possible d'avancer que des connaissances [illegible], une compétence étendue et une personnalité marquée peuvent rendre l'expert réellement indépendant et lui permettre de traiter d'égal à égal avec le fabricant ou les dirigeants en leur "imposant" au besoin des vues plus conformes aux intérêts majeurs de la Santé Publique. C'est ce qui se passe souvent dans des gros laboratoires qui peuvent disposer d'un budget de recherches important. Mais tous les experts sont-ils à l'image de cet expert idéal ? Les petits laboratoires voire de plus importants ne seraient-ils pas tentés par des expertises complaisantes ou simplement insuffisantes ? Le nombre de mesures d'instruction complémentaires qui nous paraît élevé pour l'année 1971 justifie une certaine vigilance et explique l'interdiction [illegible] pour les experts salariés. On peut toutefois se [illegible]...

21.3. [illegible]

Ainsi la thèse française s'oppose à celles de la majeure partie des pays occidentaux : l'expert est une personne agréée par le Ministre de la Santé et chargée d'effectuer des expérimentations dont les comptes-rendus conditionnent les éléments de la documentation requise pour l'octroi éventuel de l'autorisation

... ...

de mise sur le marché ; l'expert français effectue lui-même ou avec l'aide de collaborateurs ces essais, et il donne un avis sur la valeur du produit ; il demeure extérieur aux Services du Ministère de la Santé ; il n'est pas un arbitre, mais un garant des propriétés du médicament. Ailleurs l'expert tant dans les pays de la C.E.E. que dans les projets européens a pour fonction essentielle d'évaluer les justifications pré- [illegible] au sein de [illegible] qui accorde l'autorisation de vente ; dans un cas (ANGLETERRE) l'expert est un clinicien à qui toutes les informations désirables doivent être données pour qu'il puisse obtenir l'autorisation d'effectuer ses propres essais cliniques ; les expérimentateurs toxico-pharmacologiques sont choisis librement par le fabricant en dehors de toute liste officielle.

Il est bien sûr très important de connaître la personne de l'expérimentateur, ses qualités, titres et l'importance des travaux déjà effectués, car la qualité des essais et de leurs résultats dépend des connaissances scientifiques et techniques et aussi de la conscience professionnelle de l'expérimentateur.

La liste officielle, trait caractéristique du système français, devrait permettre d'éliminer les expertises d'origine douteuse ou incontrôlables comme c'était le cas avant l'instauration du visa français. Mais en faire la pièce essentielle et unique du système nous paraît insuffisant : l'inscription sur une liste n'entraîne pas ipso facto la réalisation d'expertises indéfectiblement rigoureuses ; elle retient simplement les noms des personnes susceptibles de faire des essais convenables. L'exclusion des experts étrangers devrait être revue en FRANCE, car il n'est guère utile que des experts français refassent des essais déjà effectués par des sommités mondiales ou des Prix Nobel : il suffirait que pour répondre aux problèmes de responsabilité l'expert français prenne sous sa responsabilité et sa signature les essais déjà effectués, ou plus simplement encore d'admettre la validité de telles expertises. Ce qui est fondamental pour la protection de la Santé Publique, c'est la qualité [illegible] qui est [illegible] évaluation, car il peut être difficile d'admettre que l'Administration se fie inconditionnellement aux rapports d'expertises, [illegible] ne serait-ce que pour des problèmes de reproductibilité de résultats.

D'une manière générale, on remarque que les pays de la C.E.E. insistent beaucoup sur l'évaluation des essais et que la FRANCE ne le fait pas assez. Bien sûr, l'Administration française n'a pas gardé un bon souvenir de l'Affaire Stalinon et du Comité Technique, mais il ne faut pas oublier que le fonctionnement de ce dernier était ralenti surtout par la recherche de l'antériorité. D'un autre côté, la position allemande apparaît insuffisante ou laxiste en dépit du postulat accepté par les autorités allemandes, à savoir la confiance systématique dans l'industrie.

.../...

En définitive que doit être l'expert ? Nous pensons pour notre part qu'il est indispensable d'agir à deux niveaux : au niveau de la personne qui effectue l'essai, c'est à dire l'expérimentateur, et au niveau de l'évaluation des essais. En ce qui concerne l'expérimentateur, il nous paraît bon de garder l'inscription sur des listes qui sont en fait un moyen de contrôle mais en élargissant au besoin le recrutement à des expérimentateurs étrangers (ce qui correspond à un des voeux européens) : dans cette optique, il est possible d'admettre ou d'encourager des spécialistes des essais de médicaments entraînés par une longue pratique, corollaires des pharmacologues cliniciens. On peut objecter que cela entraînerait une pléthore d'expérimentateurs qui seraient déjà trop nombreux en FRANCE ; en fait, il y a des experts qui ne font presque jamais d'expertises et d'autres qui en font beaucoup trop..., ce qui est dans un cas comme dans l'autre nuisible à la qualité des résultats.

Plus que le nombre d'expérimentateurs disponibles, ce qui nous paraît excessivement important, et nous insistons beaucoup là-dessus, c'est une évaluation adéquate des essais et de leurs résultats pouvant entraîner un refoulement d'un dossier insuffisant et par suite une sanction pour l'expérimentateur trop léger. Cette évaluation pourrait être le fait d'un Comité d'Evaluation associé au Ministère de la Santé -à l'image par exemple de l'O.I.C.M. suisse-, comité où siègeraient des experts toxicologues et pharmacologues. Si l'on ne veut pas alourdir la procédure d'instruction du dossier, il suffit que la consultation de ce comité soit préalable, en liaison avec un représentant du Ministère (soit en FRANCE le rapporteur), au dépôt de la demande d'autorisation. En définitive, les essais pourraient être entrepris par des expérimentateurs et l'évaluation des dossiers par un Comité d'experts et un rapporteur, ce dernier pouvant au besoin proposer des "sondages" d'expertises effectués au Laboratoire d'Etat pour s'assurer de la reproductibilité des résultats.

2.2. L'expertise ou l'essai toxico-pharmacologique

Il a pour but de donner :

- d'une part une information aussi complète que possible sur l'activité pharmacologique et toxicologique du produit examiné,

- d'autre part une justification suffisante à l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché dans l'intérêt de la Santé Publique.

Ceci nous amène à considérer les modalités générales de ces essais et leur rôle dans l'autorisation de mise sur le marché.

22.1. Les modalités générales de l'essai ou expertise toxico-pharmacologique

Il n'est guère besoin d'insister sur le caractère quasi-obligatoire de ces essais et sur la nécessité de limiter strictement les essais "bibliographiques".

.../...

L'endroit où s'effectuent les essais est assez indifférent : laboratoires universitaires, laboratoires de la profession (BELGIQUE), voire ceux du fabricant ou encore des laboratoires d'Etat ; en ce qui concerne ces derniers, il convient d'éviter des laboratoires trop fonctionnarisés, c'est à dire souvent trop lourds ou n'ayant pas l'équipement nécessaire. Il est par contre très important de connaître l'endroit et les conditions réelles des essais (description du matériel, des réactifs utilisés), ce qui permet d'assurer la reproductibilité des résultats. Il n'est pas mauvais que l'autorité compétente puisse se rendre compte sur place des conditions d'expérimentation.

Le programme des essais doit être librement discuté entre le fabricant et l'expérimentateur, et il devrait être généralisé un processus d'informations entre le fabricant, l'expérimentateur et l'administration concernant ces programmes d'essais. Les protocoles d'essais peuvent et sont d'une grande utilité pour harmoniser les conditions d'expérimentation non seulement à l'intérieur d'un pays mais aussi dans les pays de la C.E.E., en vue d'homogénéiser les conditions d'attribution des autorisations de mise sur le marché. Il serait très utile que la rédaction et la révision, aussi fréquentes que possible, des protocoles par un Comité Européen des protocoles donnent lieu à une diffusion de toutes les informations et découvertes concernant la méthodologie des essais, en concevant, comme nous l'avons dit, les protocoles en deux parties, l'un d'un caractère assez impératif et l'autre documentaire, cette seconde partie pouvant être à l'image des "protocoles" édités par le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique (Anticoagulants, anabolisants protéiques, analgésiques et anti-inflammatoires, par exemple, 88).

La spécialisation est un trait caractéristique des experts français que l'on ne retrouve guère ailleurs d'une façon aussi formelle. Très rigide auparavant, puisque les cliniciens ne pouvaient effectuer leurs essais que pour la discipline pour laquelle ils étaient agréés, cette spécialisation a été atténuée par le texte de 1972, car il n'est pas possible d'examiner un malade à travers une spécialité étroite. L'association toxico-pharmacologie peut être discutable, car devant la complexité croissante de ces deux disciplines il n'est guère possible d'être à la fois très compétent en toxicologie et en pharmacodynamie ; certains professeurs associés dans une même chaire tournent du reste la difficulté, l'un étant désigné comme pharmacologue ou analyste et l'autre toxicologue.

Par ailleurs, il apparaît indispensable qu'au stade de la recherche il y ait une navette entre le toxicologue-pharmacologue et le clinicien c'est à dire un couplage suivi de l'ordre chronologique des essais, en complétant, ultérieurement pour les produits définitivement retenus en clinique et au moment de la constitution des rapports d'expertises en vue de l'autorisation de mise sur le marché, par une étude toxico-pharmacologique aussi approfondie que possible.

En définitive, une réglementation des essais doit à notre sens éviter un formalisme plus juridique que technique ; loin

.../...

de l'entraver, la réglementation doit favoriser, autant que faire se peut, la pluridisciplinarité garante d'une qualité des essais.

22.2. Le rôle des essais ou des expertises dans les autorisations de mise sur le marché

222.1. En FRANCE et en EUROPE

Une autorisation de mise sur le marché qui se traduit par une limitation de la liberté d'entreprise doit être motivée, et elle s'appuie précisément sur les résultats des essais ou des expertises qui doivent garantir dans la limite des connaissances scientifiques du moment "la sécurité d'emploi -ou- l'innocuité" du produit et son activité pharmacologique ou son efficacité thérapeutique. Cette motivation de l'autorisation doit laisser intactes les possibilités de recours de façon à éviter l'arbitraire, tant devant la Commission de Recours que devant les juridictions administratives (dans l'éventualité d'un recours contentieux).

L'exposé des motifs du protocole européen insiste beaucoup sur deux points : l'évaluation des résultats et des essais d'une part, et le rôle des essais "harmoniser" dans les attributions d'autorisation de mise sur le marché [illegible] d'autre part. En ce qui concerne le premier point, le plus important n'est pas tellement d'amasser un nombre plus ou moins considérable de données (c'est le "travers" de la procédure américaine) mais de "les interpréter", c'est à dire de rendre les essais significatifs quant à l'innocuité et à l'intérêt thérapeutique du produit soit en d'autres termes de les évaluer. En FRANCE, cette évaluation est en pratique le fait des experts et du rapporteur ; l'expert établit des vérifications et donne sa caution, mais son indépendance réelle peut être un mythe devant les moyens financiers dont disposent les fabricants ; or l'évaluation doit être impartiale. Le rapporteur serait [illegible] cette tâche, mais cette tâche se révèle excessivement lourde pour une seule personne. Bien sûr, il a été envisagé une dissociation du travail du rapporteur, un rapporteur s'occupant de la partie analytique et un autre de la partie toxico-pharmacologique et clinique ; mais il est indispensable de donner davantage de moyens matériels aux rapporteurs, la possibilité de suivre leurs dossiers devant les Commissions intéressées et en particulier celle d'agrément de la Sécurité Sociale, ce qui permettrait éventuellement de faire éliminer les formules de replâtrage absolument inutiles, la possibilité enfin de proposer éventuellement des inspections des lieux et des conditions d'expérimentations. Dans les autres pays de la C.E.E., l'évaluation des essais est le fait des Comités d'Experts, comme il a été déjà indiqué.

Par contre la validité des essais pourrait être remise en question dans un cas, celui où des incidents ou des accidents graves auraient été provoqués par le médicament et où il s'avèrerait que les essais auraient été insuffisants ; il pourrait

.../...

être demandé des essais plus approfondis et en relation avec le type d'accidents observés.

En définitive, on peut estimer que l'octroi ou le refus de l'autorisation de mise sur le marché constitue une sanction de l'expertise ou des essais effectués sous la responsabilité du fabricant.

222.2. <u>La place des essais ou expertises dans les projets européens</u>

L'arrivée des trois nouveaux pays membres de la C.E.E. a entraîné une nouvelle discussion des textes déjà élaborés et des projets en souffrance. De très nombreuses réunions ont eu lieu au niveau du Comité des Représentants Permanents près de la Commission et du Groupe des Questions Economiques de ce Comité. Il est difficile de prévoir le [illegible] des [illegible] et l'adoption de décisions fermes, car il demeure un certain nombre de points de divergences concernant notamment la procédure d'autorisation de mise sur le marché et le rôle exact du Comité Européen, dont la création avait été envisagée lorsqu'ont été fusionnés les projets de deuxième et troisième directive en une seule. La divergence la plus sérieuse est relative à la liberté d'établissement et aux attributions et titres de la personne qualifiée responsable dans les établissements de fabrication de produits pharmaceutiques.

Les projets de directives relatives aux normes et protocoles d'essais n'ont provoqué aucune difficulté majeure et ils sont en fait au point ; du reste ils sont même entrés pratiquement dans les réglementations nationales de certains pays (FRANCE, ALLEMAGNE, ITALIE). Ils demeurent toutefois liés, quant à leur sortie, à la deuxième directive qui fixe la procédure d'octroi d'autorisation de mise sur le marché et c'est sur la personne de l'expert que les choses se gâtent : les anglais et les allemands tiennent à ce que le fabricant choisisse librement en dehors de toute liste officielle les experts ou plus exactement les expérimentateurs ; de plus les allemands sont partisans d'un régime extrêmement libéral en ce qui concerne les conditions des expérimentations, tandis que les anglais s'intéressent surtout à la valeur de la documentation apportée pour la demande d'essais cliniques.

Le problème de l'harmonisation des autorisations de mise sur le marché demeure épineux. Deux solutions extrêmes peuvent être envisagées :

- soit la création d'une "Super-Commission" européenne qui déciderait des autorisations de mise sur le marché valables dans la C.E.E., mais on peut craindre un alourdissement considérable de cette procédure afin qu'elle tienne compte des exigences de tous les partenaires,

.../...

- [illegible] reconnaissance [illegible] semi-automatique des autorisations de mise sur le marché, que les Allemands souhaitent voir instituer [illegible]. Cette procédure nous semble [illegible] pour la Santé Publique, tant demeurent [illegible] les réglementations [illegible] relatives aux justifications d'essais.

Une voie moyenne paraît [illegible] par les instances communautaires, et les projets [illegible] n'envisagent non pas l'institution d'une [illegible] européenne [illegible], ni la reconnaissance mutuelle automatique, [illegible] une procédure d'information réciproque et de conciliation (Rapport [illegible], 117). Il a été adopté le principe de la création d'un Comité Européen des spécialités [illegible] par exemple les membres de l'[illegible] de Pharmacie) et assisté d'experts [illegible] différentes disciplines médicales et pharmaceutiques. La mission de ce Comité serait de faciliter "l'adoption d'une [illegible] commune par les différents États face aux demandes de mise sur le marché" (Rapport [illegible], 117). Ce Comité pourrait redéfinir la mission des experts [illegible] et surtout veiller aux révisions des [illegible].

La procédure d'autorisation européenne comporterait deux temps :

- Tout d'abord il serait prévu une procédure d'information mutuelle ; sur la demande du fabricant, un État ayant accordé une autorisation de mise sur le marché ferait part de sa décision aux autres autorités nationales [illegible] ; celles-ci communiqueraient au Comité [illegible] décisions ;

- Deuxième temps : Le Comité pourrait être amené à jouer un rôle de conciliation lorsque deux États [illegible] au moins auraient adopté une attitude [illegible] : dans ce dernier cas, les motifs de refus devraient être clairement explicités, afin de laisser intactes les possibilités [illegible]. D'autre part le Comité pourrait veiller à ce que l'avis défavorable d'un État n'entraîne pas automatiquement [illegible] chez les autres partenaires.

En fin de compte, on constate que le Service Commun BENELUX [illegible] préfigure ce Comité Européen : il [illegible] systèmes. Cependant les critiques [illegible] formulées à l'ensemble des projets européens ; en ce qui concerne le Comité Européen, on peut craindre un formalisme excessif, un alourdissement des procédures d'instruction [illegible] d'autorisation, et le fait que le Comité [illegible] "Food and Drug Administration" européenne. Ce qui nous paraît le plus grave, tout au moins dans le cadre de cette [illegible], c'est qu'à aucun moment la mission ou la tâche de l'expert n'[illegible] clairement définie : tantôt on parle de vérification des propriétés du médicament par les experts qui font [illegible] essais, tantôt de la soumission de la documentation à des experts hautement qualifiés qui procèdent à un examen des pièces mais ne font pas expressément les essais.

.../...

Il est donc regrettable que l'on compte essentiellement sur les normes et protocoles pour harmoniser une des conditions de l'octroi des autorisations de mise sur le marché, car ou bien l'évaluation des essais n'aura pas fait clairement ou bien les personnes des expérimentateurs ne seront pas bien connues. Il nous semble donc nécessaire que les instances communautaires se prononcent clairement sur l'expérimentateur et sur l'expert, c'est à dire qu'elles prennent position sur la procédure exacte des autorisations.

C O N C L U S I O N

La toxicité croissante des médicaments nous a conduit à nous demander si les essais préalables à l'autorisation de mise sur le marché étaient suffisants à préciser l'activité pharmacologique du produit. Après avoir rappelé la grande relativité des notions d'innocuité et d'efficacité thérapeutique, nous avons tenté de dégager quelques principes applicables aux essais des médicaments, mais nous avons volontairement limité notre étude à l'aspect toxico-pharmacologique.

Il nous a paru intéressant d'examiner comment s'effectuent les essais toxico-pharmacologiques dans les pays membres de la C.E.E. et de voir quelle a été leur place dans les projets européens. Nous avons relevé l'originalité de la thèse française par rapport à celle de ses autres partenaires : l'expert français procède à la vérification des propriétés annoncées du médicament, donne (à la lumière de sa discipline) un avis sur la valeur du produit examiné, et, sans être un arbitre, apporte sa caution ; l'administration se prononce au vu des compte-rendus d'essais. Dans la majeure partie des autres pays, les experts font partie d'un Comité ou Collège chargé d'évaluer la documentation fournie par le fabricant pour la demande d'autorisation et d'apprécier si cette documentation suffit à démontrer l'existence des propriétés c'est à dire l'innocuité et l'efficacité thérapeutique. Dans le cas de l'ALLEMAGNE, l'Office Fédéral ne procède qu'à un examen formel du dossier : il vérifie simplement la présence des pièces requises pour la demande et contrôle d'après la documentation l'exécution des essais conformément au protocole européen mais il n'y a pas d'évaluation des essais. Quant à l'ANGLETERRE, il existe un Comité dit Committee on Safety of Medicines comprenant des experts, mais le véritable expert anglais est un clinicien titulaire d'une autorisation pour l'obtention de laquelle il doit donner une documentation très complète incluant les résultats des essais toxico-pharmacologiques effectués par des expérimentateurs.

Il existe donc une dualité dans la notion d'expert et c'est pourquoi nous parlons d'une part d'expérimentateurs qui conduisent personnellement les essais, et qui peuvent être choisis en toute liberté et même appartenir au personnel de l'établissement pharmaceutique, comme le veulent certains partenaires (ALLEMAGNE, ANGLETERRE et ITALIE), et d'autre part d'experts qui se prononcent sur la valeur des essais et de leurs résultats. La FRANCE est très attachée à son système de listes officielles d'experts, position qui fait l'objet de vives critiques de la part de certains membres de la C.E.E.. On retrouve cette dualité dans les textes européens qui tantôt ne prévoient la vérification des propriétés par des experts tantôt la soumission des dossiers à des experts hautement qualifiés : les instances communautaires ne paraissent pas avoir pris position sur ce problème.

.../...

Que valent les solutions les unes par rapport aux autres ? Cette question a été pour nous l'occasion de considérer dans les essais toxico-pharmacologiques deux aspects, l'aspect technique des essais d'une part, la mission de l'expert et de l'expérimentateur d'autre part. Comme le protocole européen des essais des médicaments semble accepté par un certain nombre de pays, nous avons tenté de discuter des différents points et de souligner les problèmes techniques. Il faut bien reconnaître que la toxico-pharmacologie est une succession de cas particulier et qu'il n'existe pas de solution miracle. Cependant il nous semble que la méthodologie gagnerait à être précisée ; il conviendrait que soit donnée dans le dossier de demande une description exacte des techniques expérimentales assurant la reproductibilité des résultats, ce qui n'est pas toujours le cas ; surtout nous avons souhaité que les protocoles soient révisés aussi fréquemment que nécessaire à l'échelon soit national soit européen, cette procédure de révision s'accompagnant de la diffusion très rapide d'informations relatives à la méthodologie.

En ce qui concerne les expertises françaises, il nous apparaît que leur évaluation, qui reste malgré tout nécessaire, n'est pas suffisante et que la mission confiée au rapporteur est très lourde : c'est pourquoi nous proposons la création d'un Comité d'experts qui apprécierait globalement les trois types d'essais et un assouplissement de la notion d'expert en FRANCE qui est en fait un expérimentateur. Dans les autres pays, il conviendrait de connaître davantage les expérimentateurs, bien que cela soit facile dans les états de dimensions modestes tels que la BELGIQUE ou la HOLLANDE, et de prévoir des inspections plus fréquentes des lieux et des conditions d'essais. En fin de compte c'est à la fois au niveau de l'expérimentateur et de l'évaluation des essais qu'il est souhaitable d'agir. A moins que l'on retienne l'idée d'un "sponsor" responsable de la conduite des expérimentations.

Il n'en demeure pas moins que le système français d'expertises demeure le plus sévère dans l'Europe continentale. L'ANGLETERRE n'incline pas davantage à la facilité et semble évoluer vers un type de contrôle se rapprochant de celui exercé par la Food and Drug Administration. Mais il ne faut pas se faire trop d'illusions sur la portée d'institutions juridiques ou de structures plus ou moins compliquées dans un domaine qui est avant tout scientifique et technique. Car ce qui est fondamental pour la protection de la Santé Publique, c'est la qualité des essais des médicaments, qui seuls garantiront l'innocuité et l'efficacité du médicament dans la limite des connaissances scientifiques du moment. Que l'on appelle expert ou expérimentateur la personne qui effectue les expérimentations ne changera pas radicalement le fond du problème, beaucoup plus importantes sont la compétence et la conscience professionnelle des spécialistes des essais de médicaments. Il appartient donc au fabricant soucieux de son image de marque d'être convaincu de l'importance des essais et de toujours rechercher, en tant que maître d'oeuvre de son produit, les justifications les plus probantes et les plus significatives.

- o - o - o - o - o - o - o - o -

Vu et permis d'imprimer,

Chatenay-Malabry, le 30 Octobre 1973.

Le Vice-Président,

J. Cohen

PRINCIPAUX TEXTES LEGISLATIFS ET REGLEMENTAIRES CONSULTES

Ne sont cités dans cette annexe que les textes intéressant directement les essais des médicaments dans le cadre d'une procédure d'autorisation de mise sur le marché ou d'enregistrement. Pour ce qui est de l'évolution des textes législatifs dans les différents pays, on se reportera utilement aux divers ouvrages traitant de ce problème, notamment la thèse de M. JOULIA.

ALLEMAGNE :

1° Loi Fédérale sur les médicaments du 16 MAI 1961,
2° Loi Fédérale du 23 JUIN 1964 modifiant la loi du 16 MAI 1961 et la modification apportée à cette loi de 1964,
3° Directive pour l'expérimentation des médicaments du 11 JUIN 1971, in "Bundes Anzeiger (Herausgegeben vom Bundesminister des Justiz)", Freitag, dem 25 JUNI 1971, n° 113, Seite 1,2 ,
4° Arzneimittelgesetz : Verordnung ueber die Zulassung von Arzneimitteln für den verkher ausserhalb der Apotheken Gemäss, §§ 30, 32, AMG (GOVI-VERLAG, GMBH, 1970, Frankfurt am Main).

BELGIQUE :

5° Arrêté Royal belge du 3 JUILLET 1969 sur l'enregistrement des médicaments, in "Moniteur Belge" du 10 JUILLET 1969,
6° Circulaire n° 35 sur les modalités d'application des dispositions de l'Arrêté Royal du 3 JUILLET 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, Ministère de la Santé Publique et de la Famille.

BENELUX :

7° Décisions du Comité des Ministres du 18 OCTOBRE 1972 en matière d'enregistrement des médicaments :

- Institution d'un Groupe de Travail Ministériel de la Santé Publique , M (72) 20,
- Harmonisation des législations en matière de spécialités pharmaceutique (Décision et Règlement), M (72) 21,
- Institution d'un Service Commun Benelux d'enregistrement des Médicaments, M (72) 22,

(Secrétariat Général du Benelux, Bruxelles) et circulaire du S.N.I.P., n° 4499 (1972).

.../...

FRANCE :

8° Ordonnance n° 59-250 du 4 FEVRIER 1959 relative à la réforme du régime de la fabrication des produits pharmaceutiques et à diverses modifications du code de la Santé Publique (J.O. du 8.2.1959),
9° Ordonnance n° 67-827 du 23 SEPTEMBRE 1967 modifiant certaines dispositions du livre V du code de la Santé Publique relatives à la pharmacie pour les adapter aux conditions résultant de l'application du traité instituant une communauté européenne (J. O. du 28 SEPTEMBRE 1967),
10° Décret n° 66-129 du 9 FEVRIER 1968 relatif aux expérimentations sur les animaux (J. O. du 15 FEVRIER 1968),
11° Décret n° 69-104 du 3 FEVRIER 1969 relatif à la régulation des naissances (J. O. du 4 FEVRIER 1969),
12° Décret n° 72-1062 du 21 NOVEMBRE 1972 (J. O. du 30 NOVEMBRE 1972) précisant les conditions d'applications de l'article L 601 du Code de la Santé Publique relatif aux médicaments spécialisés et modifiant en conséquence les articles R 5117, à R 5144 dudit code,
13° Arrêté du 9 JANVIER 1961 relatif aux Bureaux Consultatifs Permanents d'Etudes des Protocoles Applicables aux essais des médicaments (J. O. du 12 JANVIER 1961),
14° Arrêté du 29 JUIN 1964 relatif aux protocoles applicables aux expertises analytiques des médicaments (J.O. du 4 JUILLET 1964),
15° Arrêté du 27 AVRIL 1972 relatif au protocole applicable aux essais pharmacologiques et toxicologiques des médicaments (J. O. du 28 MAI 1972),
16° Arrêté du 16 MAI 1972 relatif au protocole applicable à l'expertise clinique des médicaments (J. O. du 11 JUIN 1972),
17° Arrêté du 26 JUIN 1972 relatif au protocole applicable aux expertises analytiques des médicaments (J. O. du 13 JUILLET 1972),
18° Arrêté du 2 MAI 1973 portant nomination des membres de la Commission prévue à l'article R 5118 (J. O. du 12 MAI 1973),
19° Instruction Générale sur l'octroi du visa des spécialités pharmaceutiques du 9 DECEMBRE 1960 (non parue au J. O.), in B.O.S.P. n° 3780, fascicule n° 52 des 21-31 DECEMBRE 1960.

ITALIE :

20° Circulaire n° 54 bis du 30 MARS 1967, Ministère de la Santé, Direction Générale du Service Pharmaceutique,
21° Circulaire n° 147 du 27 OCTOBRE 1972, Ministère de la Santé, Direction Générale du Service Pharmaceutique,
22° Notes sur la législation italienne relative au contrôle de la qualité des médicaments par le Dr R. CAPASSO.

PAYS-BAS :

23° Loi du 28 JUILLET 1958 sur l'approvisionnement en médicaments, publié le 2 SEPTEMBRE 1958,
24° Pharmaceutics Decree of 1 march 1963, Staatsblad 75,

... ...

25° Décret du 16 JUILLET 1963 sur les spécialités pharmaceutiques, publié le 2 AOUT 1963,
26° Pharmaceutical Preparation Decree of 22 January 1970, Staats-courant 1970, 22,
27° Note d'information pour une demande d'inscription dans le registre des spécialités pharmaceutiques,
28° Note sur le Collège d'agrément des spécialités pharmaceutiques,
29° Aanvrag tot inschrijving (Demande d'inscription dans le Registre des spécialités, modèle),
30° Rapport du Collège d'agrément des spécialités pharmaceutiques 1966-1970.

oooooooo

ANGLETERRE :

Textes communiqués par le Department of Health and Social Security

31° The Therapeutic Substances (Manufacture and Importation) General Regulations 1963,
32° Medicines Act 1968, Notes on application for product licence (MAL 2), June 1971,
33° Medicines Act 1968, Notes on application for clinical trials certificates (MAL 40, august 1971),
34° Medicines Acts 1968 et 1971 : Guide to the licensing system, (MAL 1), march 1972.

DANEMARK :

35° The Pharmacy Law n° 209 of 11 june 1954, as amended by law n° 160 of 7 june 1961, law n° 341 of 23 december 1965 and law n° 165 of 16 may 1962,
36° Directions for applications (Sundhedsstyrelsen, Brønshøj).

IRLANDE :

37° Memorandum for manufacturers and others persons developing or proprosing to market a drug in Ireland (National Advisory Board),
38° Statutory Controls of Pharmaceutical Products (Summary), (Department of Health).

oooooooo

ETATS-UNIS :

39° Federal Food, Drug and Cosmetic Act as Amended, August 1972,
40° New Drug Regulations under the F. D. A., (1972),
41° Requirements of the United States Food, Drug and Cosmetic Act (F.D.A.) 72, 1013, February 1972.

.../...

SUISSE :

42° Convention Intercantonale sur le Contrôle des Médicaments du 3 JUIN 1971,
43° Règlement d'exécution de la Convention Intercantonale sur le Contrôle des médicaments du 25 MAI 1972,
44° Directives de l'O.I.C.M. concernant les documents requis pour les nouvelles substances actives du 7 JANVIER 1963,
45° Directives de l'O.I.C.M. concernant la fabrication des médicaments et leur commerce de gros (25 MAI 1972),
46° Instructions pour les maisons concernant la présentation d'une documentation destinée au Collège d'Experts de l'O.I.C.M. du 12 JANVIER 1971,
47° Rapport annuel 1971 de l'O.I.C.M.,
48° Note du Dr P. FISCHER sur la "Législation suisse relative à l'enregistrement et au contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques".

oocooooo

C.E.E. :

49° 1e Directive du 26 JANVIER 1965 (65/65/C.E.E.) - J.O.C.E. n° 22 du 9.2.1965, p. 369/5 - modifiée par la Directive du 28 JUILLET 1966 (J.O.C.E. n° 144 du 5.8.1966, p. 2658/66) relatives à la définition et l'autorisation de mise sur le marché,
50° Proposition de 2e Directive (68/306/CEE) relative au Contrôle et aux Experts,
51° Proposition de 3e Directive (J.O.C.E. n° C 14 du 24.2.1968, p. 4) relative à la reconnaissance mutuelle,
52° Proposition d'une Directive concernant les normes et protocoles en matière d'essais de spécialités pharmaceutique, in "Moniteur des Pharmacies" du 24.4.1971, n° 983, p. 1177 à 1193 et texte communiqué par le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique.

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

BIBLIOGRAPHIE

53° ALIN (Ch.) Communauté Economique Européenne, MONITEUR du 14.01.1967, n° 760, p. 42-44,

54° ALIN (Ch.) La Pharmacie au Marché Commun, MONITEUR du 15.05. 1971, n° 986, p. 1463,

55° ANNUAIRE LABOPHARMA 1972, PARIS, 1972,

56° ARTIGES (Agnès) Toxiques et Santé Publique : l'invasion chimique et l'action suicidaire, Thèse E.N.S.P. (1970-71), 90 p.,

57° AUBY (J.M.), COUSTOU (F.), DILLEMANN (G.) et al. Droit Pharmaceutique, PARIS, Librairies Techniques, 1973,

58° BACH (A.), RICHEL (J.), HEJGAARD (J.J.) Studies on the possible anti-neoplastic effect of Thalidomide, ACTA PATHOL, et MICRO. SCANDINAVIA, Copenhague, 1963, 59, n° 4, p. 491-99,

59° BERTRAND (M.) L'apport de l'expérimentation animale à la recherche médicale, BULLETIN DE L'ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS, n° 154, JANVIER 1973, p. 23,

60° BERTRAND (M.), DELATOUR (P.), Conditions expérimentales de la recherche du risque tératogène par les médicaments, REVUE PATHOLOGIE COMPAREE, n° 789, p. 295 et n° 790, p. 337,

61° BIEDER (A.), GAILLOT (J.) La pharmacocinétique et ses développements pratiques dans les études biopharmaceutiques, ANNALES PHARMACEUTIQUES FRANÇAISES, 1971, 29, n° 11, pp 553-568 et n° 12, pp 619-630,

62° BROUWERS (M.) Les perspectives du Marché Commun Pharmaceutique, MONITEUR du 16.10.1971, n° 1004, p. 2791,

63° BRYAN (Dr. P.A.) "DESI" (Drug Efficacity Study Information) "F.D.A. CONSUMER", OCTOBRE 1972, p. 12-14,

64° BULLETIN DE STATISTIQUES du MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE, 1972, n° 5, SEPTEMBRE-OCTOBRE,

65° CASTAGNOU (R.) Cours de Toxicologie, 1971, Amicale des Etudiants en Pharmacie de Bordeaux,

66° CHENOT (B.) La réforme de la fabrication des produits pharmaceutiques BULLETIN INF. MINIS. SANTE, 1960, n° 3, p. 7-12,

67° CHEYMOL, BOISSIER, LECHAT, Principes de l'étude de la toxicité d'un médicament, THERAPIE XII, 328/40,

68° Circulaire de la Chambre Syndicale des Fabricants de Produits Pharmaceutiques relative aux essais biologiques du 02.07.1951, n° 2072,

69° Circulaire n° 4497 (1972) du Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique (S.N.I.P.) relative au décret n° 72-1062,

70° Circulaires du S.N.I.P. n° 4306, 4322, 4362, (1972), relatives aux protocoles applicables aux essais des médicaments et n° 4686 (1973) relative à l'experimentation des médicaments,

...../.....

71° Code de Procédure Civile, PARIS, DALLOZ, ed. 1972-73,

72° Code de Procédure Pénale et de Justice Miltaire, PARIS, DALLOZ, ed. 1972-73,

73° Code de la Santé Publique, BULLETIN SPECIAL DE L'ORDRE DES PHARMACIENS, [illegible],

74° [illegible] (P.), [illegible] ([illegible].), [illegible] ([illegible].) [illegible]. L'industrie pharmaceutique dans les six pays de la C.E.E., Etude comparative des législations publiée par la Chambre Syndicale des Fabricants de Produits Pharmaceutiques, 1e trimestre 1959,

75° La C.E.E. et la Pharmacie, MONITEUR du 19.04.1971, p. 1037-51 et 1063,

76° COUSTOU (F.) Le Visa des Spécialités, PARIS, Librairies Techniques, 1963, 1[illegible] [illegible].,

77° D'AGUANNO (W.) Drug Toxicity, Pre-clinical aspects, (texte d'une conférence communiquée par la F.D.A.),

78° D'AGUANNO (W.) Pre-clinical investigations, (texte d'une conférence communiqué par la F.D.A.),

79° DARRE (J.) Evolution et réalité pharmaceutique, PARIS, Maloine ed., 1967, 360 p.

80° DENIAU (J.F.) Le Marché Commun, PARIS, P.U.F. ed., "Que sais-je ?", 1971, 10° [illegible]., 126 p.,

81° DENOEL (A.) Législation et Déontologie Pharmaceutique, Liège, Presses Universitaires, 1965,

82° DILLEMANN (G.), PLAT (Monique), Droit Pharmaceutique Général, PARIS SEDES, 1970, 3 tomes,

83° DITTRICH (Dr. S.) Comment s'établit le droit pharmaceutique dans le cadre de la C.E.E. [illegible] s'applique-t-elle dans le domaine du médicament et du droit pharmaceutique, ANNALES PHARMACEUTIQUES BELGES, 1967, n° 6, p. 215-221,

84° DRUPT (F.) La legislation du médicament en GRANDE-BRETAGNE : condition de mise sur le marché d'un médicament nouveau, BULLETIN DE L'ORDRE [illegible] DES [illegible], [illegible] 156, [illegible] 1973, p. [illegible],

85° DUCHESNAY, Le Risque Thérapeutique, 1954,

86° "Les Entretiens de RUEIL" : "L'Essai Thérapeutique" (24.01.1971), publié dans SANDORAMA 25/26, Laboratoires SANDOZ, 1971, 115 p.,

87° L'Essai Clinique des Médicaments : éléments méthodologiques, plaquette éditée [illegible] S.[illegible].I.P., 1[illegible]1, 32 [illegible].,

88° L'Essai Clinique des Médicaments : anabolisants protéiques, anticoagulants, [illegible] et anti-inflammatoires, trois plaquettes [illegible] par la S.I.N.P., 1973,

89° FISCHER ([illegible]) [illegible] que l'O.I.C.M. ?, BULLETIN [illegible] de l'O.I.C.M., BM, 1963, p. 16,

90° [illegible] ([illegible]), [illegible] ([illegible]) [illegible] les intoxications, [illegible], [illegible], 611 p.,

91° FRIEBEL (Dr H.) Sécurité des médicaments : théorie et pratique, CHRONIQUE O.M.S. [illegible] 1973,

92° GALEN (Melle M.L.) l'Autorisation préalable à la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques en ITALIE, BULLETIN DE LA SOCIETE DE PHARMACIE DE MONTPELLIER (1966), tome 26, fascicule [illegible], p. [illegible]31-3[illegible],

93° GAULTIER (M.) et al. Toxicologie et Radiopathologie, Pathologie Médicale (15), [illegible], 1972,

94° GERVAIS (P.), EFTHYMIOU (P. et M. L.) Accidents thérapeutiques et Centres Anti-Poisons, BULL. MED. LEG. TOXI., 1972, 15, n° 1, p. 41,

95° HALOT (D.) Considérations sur le contrôle analytique des médicaments, PRODUITS ET PROBLEMES PHARMACEUTIQUES, 1970, 25, n° 7, p. 527,

96° HALPERN, Texte d'une Conférence publié dans le MONITEUR, du 6.02.196[illegible], n° 699,

97° HUBIN (J. F.) La Pharmacie aux U.S.A., Thèse Pharmacie PARIS, 1963, [illegible] 106,

98° I.N.S.E.R.M. "La méthodologie des essais thérapeutiques", Colloque des 19-20 DECEMBRE 1968, Rapport d'activité de 1969, Commission n° 9, I.N.S.E.R.M., PARIS, 1970, p. 304,

99° JACO[illegible] ([illegible]) Le [illegible], PARIS, LES YEUX OUVERTS ed., 1963,

100° JOLY (P.) La notion d'expert et l'Europe Pharmaceutique, MONITEUR du 29.09.1969, n° 875, p. 877,

101° JOULIA (M.) Le pharmacien et la pharmacie contemporaine, Thèse Pharmacie MONTPELLIER, 1970, et publiée dans B.O.N.P., n° 138, 139, 140, 141, 142, et numéros ultérieurs (nombreuses références [illegible] textes législatifs des pays européens),

102° LE GALL (A.), BRUN (R.) Le malade et les médicaments, PARIS, P.U.F., "Que sais-je ?", 1968,

103° MAGDELAINE (M. et Corinne), PORTUS (J.L.), La consommation pharmaceutique en FRANCE, CREDOC, Consommation, 1966, n° 3,

104° Methods in Toxicology, (ouvrage collectif), edited by G. E. PAGET, Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburgh, 1970, 390 p., (très nombreuses références bibliographiques),

105° MEURON-LANDOLT (Monique de) Faut-il faire confiance aux médicaments ? ATOMES, n° 262, vol. 2[illegible], [illegible] 1969, p. 71-87,

106° MICHEL (C.) Les dépenses pharmaceutiques et la Sécurité Sociale, Conférence prononcée à l'ENSP, 1972,

107° NARGEOLET (H.) L'Evolution des travaux de la C.E.E. dans le domaine de la pharmacie, BULLETIN ORDRE NATIONAL PHARMACIENS, 1972, n° 146, p. 489,

.../...

108° O.M.S. Comité d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques, 22e rapport, GENEVE, 1969, n° 418,

109° O.M.S. Pharmacologie clinique, contenu, organisation, enseignement, rapport GENEVE, O.M.S., 1970, n° 446,

110° O.M.S. Principes applicables à la recherche des effets tératogènes éventuels des médicaments, GENEVE, O.M.S. 1967, n° 364,

111° O.M.S. Principes applicables à l'étude pré-clinique de l'innocuité des médicaments, Rapport GENEVE, O.M.S. n° 341,

112° O.M.S. Principes applicables à l'évaluation clinique des médicaments, Rapport GENEVE, O.M.S., 1968, n° 403,

113° PEMBREY (M. E.) et al. Normal childs after maternal Thalidomide ingestion in critical [illegible], THE LANCET, 1970, vol. 1, n° 7611, p. 276-77,

114° PENCIOLELLI (P.), VILLE (C.), Code de la Pharmacie, Livre V du Code de la Santé Publique annoté et commenté, J. BAUDET ed., 1954,

115° PLAT (Monique) Droit Pharmaceutique Industriel, PARIS, Centre de Documentation Universitaire,

116° POPLAWSKI (R.) Traité de Droit Pharmaceutique, PARIS, Librairies Techniques, (1950-55), 2 tomes,

117° Rapport (BOUTET) de la Commission d'Etudes des problèmes de l'industrie pharmaceutique, MARS 1970,

118° ROCHE (J.) Les accidents thérapeutiques, BULLETIN MED. LEG. et TOXI. 1969, n° 2, p. 91,

119° SADUSK (Joseph, F., Jr) L'influence de la législation des médicaments sur l'évaluation clinique des médicaments, PHARMA. INTERNATIONAL, 1970, 2, p. 26,

120° SADUSK (Joseph, F., Jr.) [illegible] public Safety, ANNALS OF INTERNAL MEDICINE, 1966, 65, p. 849-56,

121° SARANO (J.) La traite des médicaments, PRESENCES, 1965, n° 93, p. 67,

122° SAUNIE (R.) Des problèmes internationaux du contrôle des médicaments BULL. ORDRE NAT. PHAR., 1965, n° 101, p. 131-49,

123° SAUNIE (R.) Evolution du contrôle et de la recherche dans l'industrie pharmaceutique, Thèse Pharmacie MONTPELLIER, 1964,

124° SERVIER (Dr J.) De la conception à la réalisation d'un médicament nouveau, PROBLEMES ET PROGRES THERAPEUTIQUES, 1970, 25, n° 4, p. 249 et s.,

125° SCHWARTZ (D.) Les essais thérapeutiques cliniques, PARIS, MASSON et Cie , 1960,

126° SCHWARTZ (D), FLAMANT (J.), LELLOUCH (J.), L'essai thérapeutique chez l'homme, PARIS, FLAMMARION éd., 1970,

127° TESSIER (A.) le contrôle administratif des spécialités pharmaceutiques (et un aperçu sur le Marché Commun des Médicaments) REVUE, FRAN. AFF. SOCIA., 1968, 22e année, n° 2, p. 3-32,

.../...

128° TETAU (M.) Du rôle de l'expert et de l'expertise dans la nouvelle législation du visa des spécialités pharmaceutiques telle qu'elle découle de l'Ordonnance du 04.02.1959 et du décret du 05.04.1960, Thèse Médecine PARIS, 1961, n° 779,

129° VAILLE (C.) Sur quelques accidents causés par des spécialités pharmaceutiques, SEMAINE MEDICALE 1969, n° 13, PARIS, p. 243-9,

130° VALETTE (G.) Precis de Pharmacodynamie, PARIS, MASSON et Cie, éditions de 1964 et 1972,

131° VERREYDT (J.A.) Les perspectives de la pharmacie dans le Marché Commun MONITEUR, du 20.05.1967, n° 778, p. 923 et al.

132° VERREYDT (J.A.) Pharmacie et Marché Commun, ANNALES PHARMACEUTIQUES BELGES, FEVRIER 1967, n° 2, p. 38-45,

133° VOLCKRINGER (J.) Des chances d'une unification des législations des médicaments en Europe, BULLETIN SOCIETE DOCTEURS PHARMACIE, 2° trimestre 1964,

134° VOLCKRINGER (J.) Historique de la réforme : Ordonnance du 4 FEVRIER 1959 et décrets d'application, BULLETIN INFORMATIONS MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE, PARIS, 1960, n° 3, p. 14-20.

o

o o

REPROFF TOULOUSE 21.91.61